

Τα DMARDs στην εποχή των βιολογικών θεραπειών:

Το παράδειγμα της λεφλουνομίδης

Κωνσταντίνος Γεωργανάς
Ρευματολόγος

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

- Άγνωστης αιτιολογίας
- Χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που προκαλεί
 - Καταστροφικές βλάβες
 - Λειτουργική ανικανότητα

↓

 - Μείωση ποιότητας ζωής
 - Μείωση προσδόκιμου ζωής

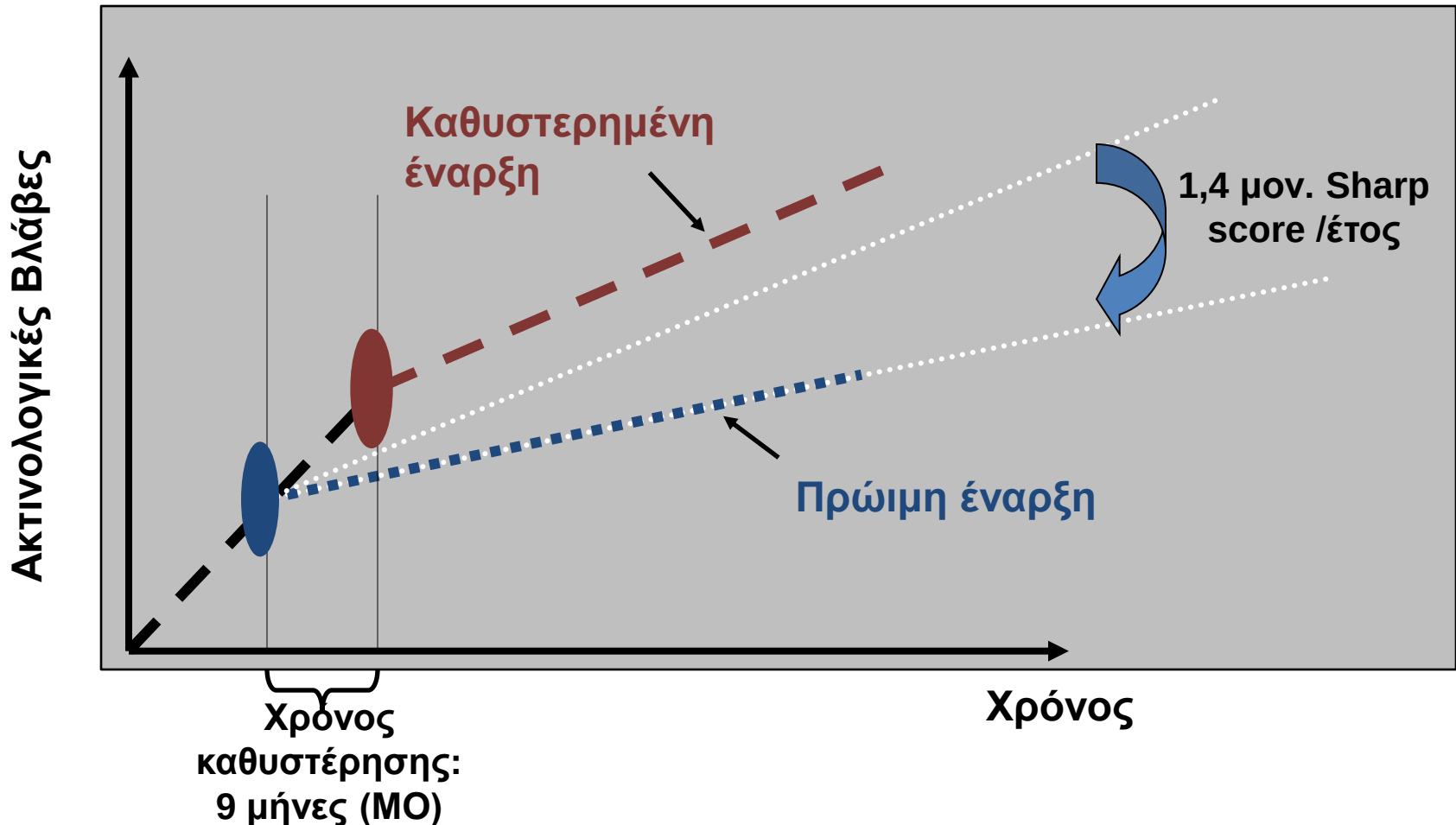


Θεραπεία Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

- Η εξάπλωση της χρήσης βιολογικών την περασμένη 10ετία, έφερε επανάσταση στη θεραπεία της ΡΑ
- Παρά τη σημαντική αυτή πρόοδο, τα παραδοσιακά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs) εξακολουθούν να αποτελούν βασικό μέρος της θεραπείας
- Η μεθοτρεξάτη (MTX) αποτελεί το συχνότερα χορηγούμενο DMARD
- Εναλλακτικά DMARDs έχουν επίσης σημαντικό ρόλο, με κυριότερη τη λεφλουνομίδη (LEF)

Η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση επιβραδύνει το ρυθμό εξέλιξης των αρθρικών βλαβών

Μεταανάλυση 12 μελετών με πρώιμη έναντι καθυστερημένης έναρξης DMARDs & κορτικοειδών



Tight disease control

“Tight control may be defined as a treatment strategy tailored to the disease activity of individual patients with RA with the aim of achieving a predefined level of low disease activity or preferably remission within a reasonable period of time”

Bakker et al., Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl III):iii56–iii60

COBRA

BeSt

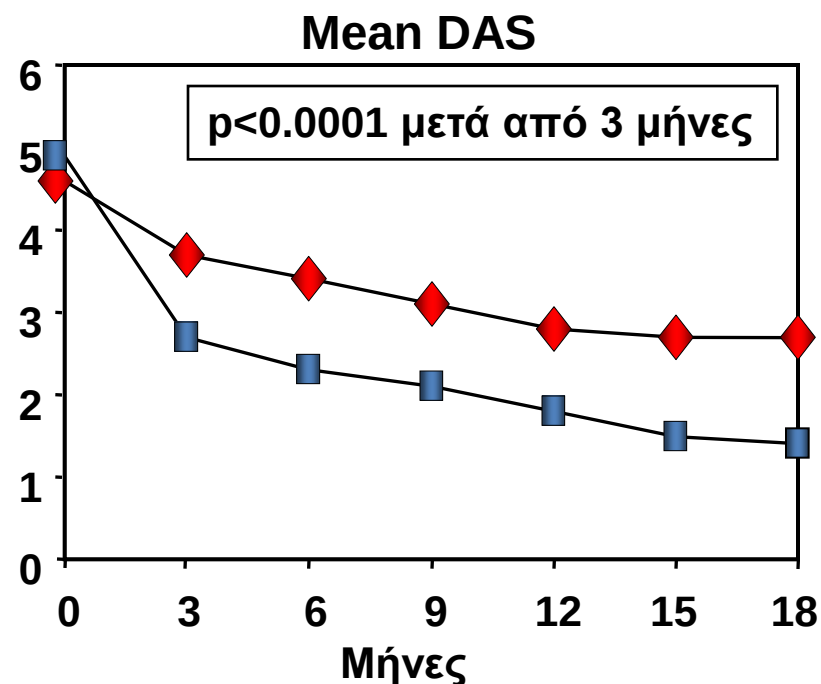
CIMESTRA Study

FIN-RACo

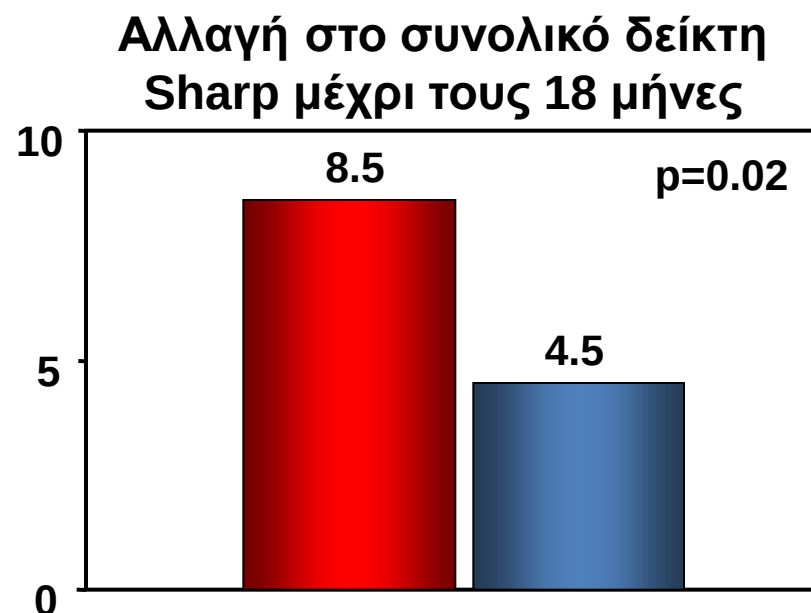
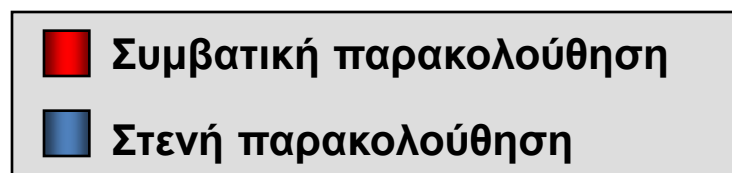
CAMERA

TICORA study

TICORA: Η στενή παρακολούθηση της νόσου οδηγεί σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα



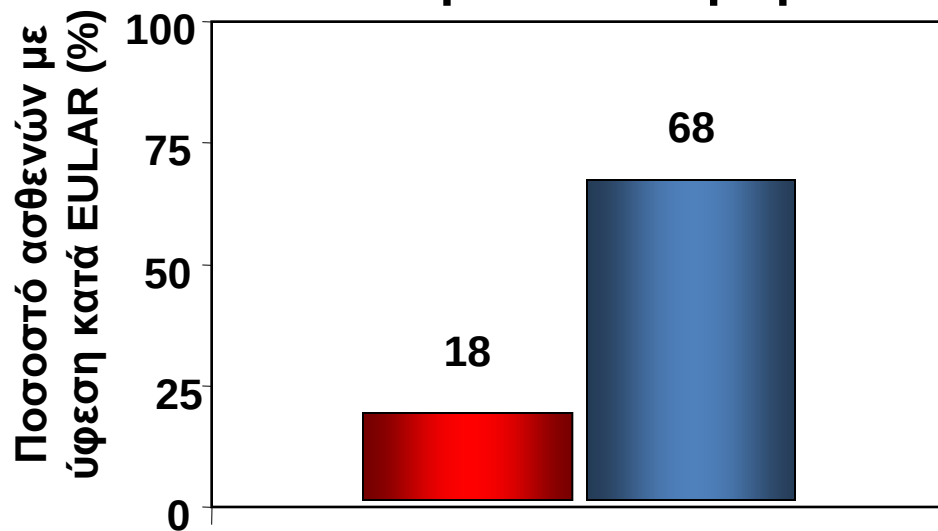
n=111



TICORA: Απώλεια ύφεσης χωρίς στενή παρακολούθηση

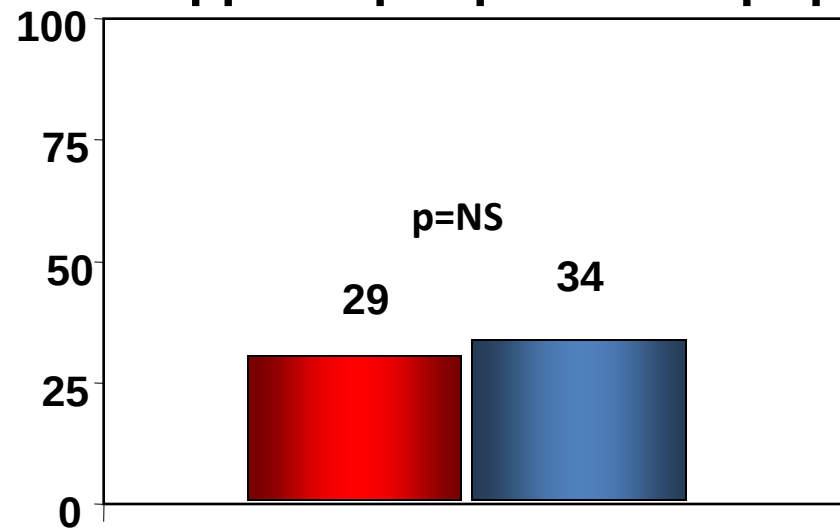
18 μήνες

(περίοδος μελέτης)
συμβατική vs στενή
παρακολούθηση



5 έτη

όλοι συνέχισαν με
συμβατική παρακολούθηση



■ Συμβατική παρακολούθηση, n=34

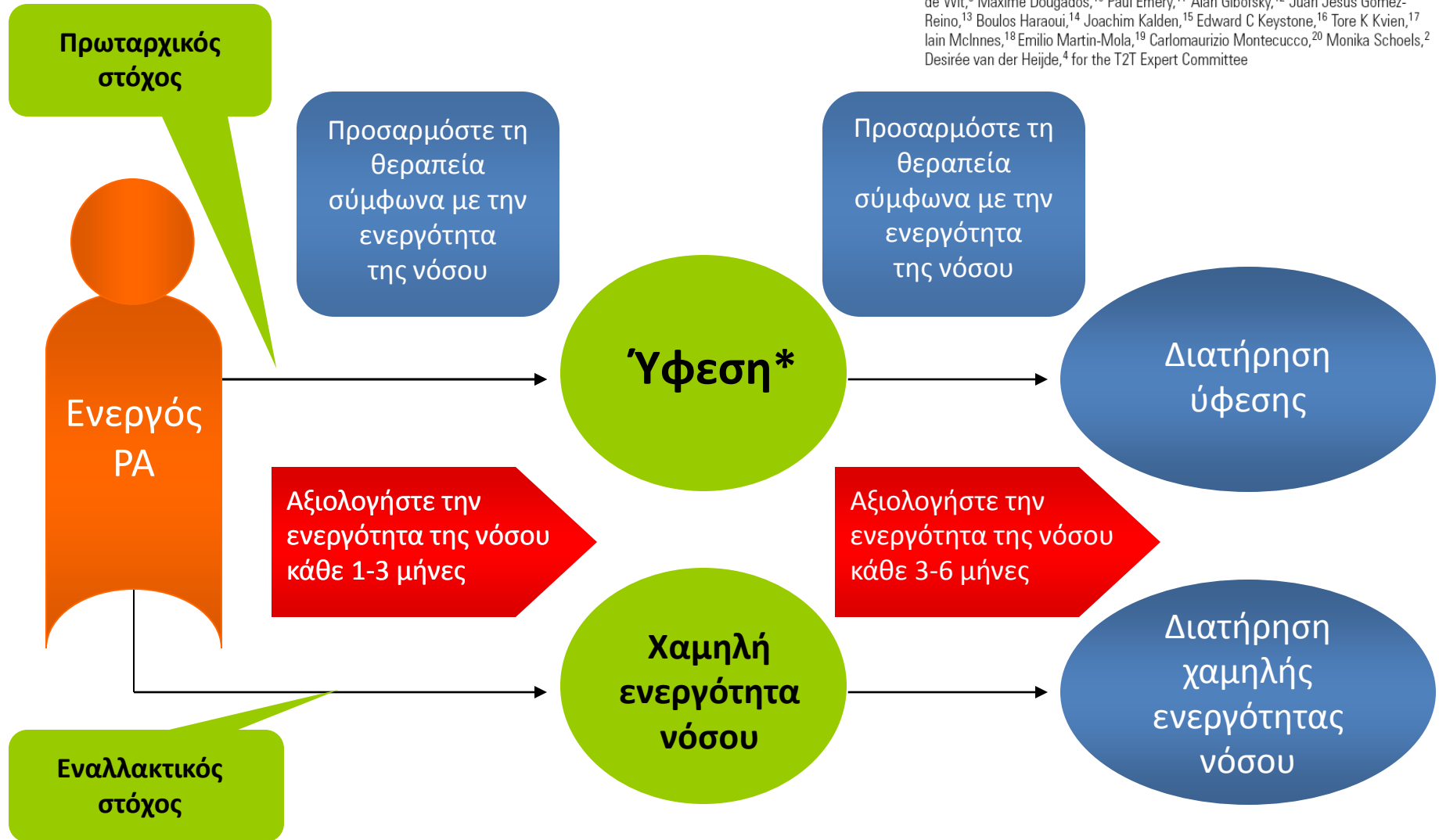
■ Στενή παρακολούθηση, n=39

Θεραπευτικοί Στόχοι στη RA



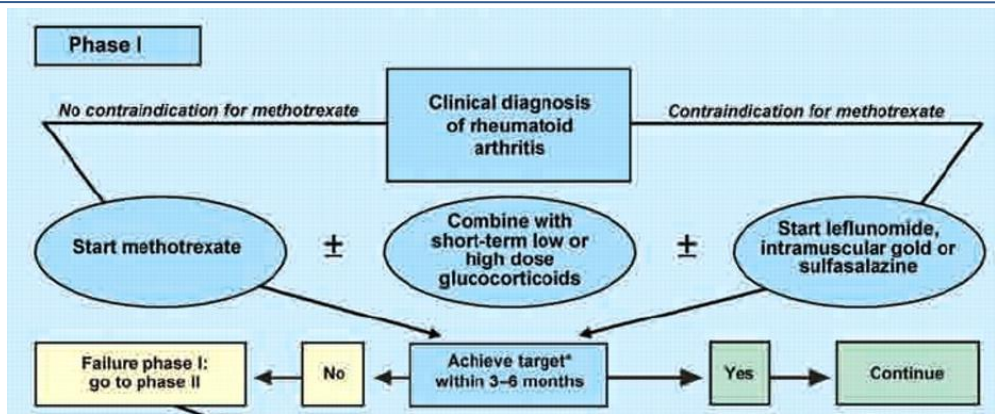
Treating rheumatoid arthritis to target:
recommendations of an international task force

Josef S Smolen,^{1,2} Daniel Aletaha,¹ Johannes W J Bijlsma,³ Ferdinand C Breedveld,⁴ Dimitrios Boumpas,⁵ Gerd Burmester,⁶ Bernard Combe,⁷ Maurizio Cutolo,⁸ Maarten de Wit,⁹ Maxime Dougados,¹⁰ Paul Emery,¹¹ Alan Gibofsky,¹² Juan Jesus Gomez-Reino,¹³ Boulos Haraoui,¹⁴ Joachim Kalden,¹⁵ Edward C Keystone,¹⁶ Tore K Kvien,¹⁷ Iain McInnes,¹⁸ Emilio Martin-Mola,¹⁹ Carlomaurizio Montecucco,²⁰ Monika Schoels,² Desirée van der Heijde,⁴ for the T2T Expert Committee

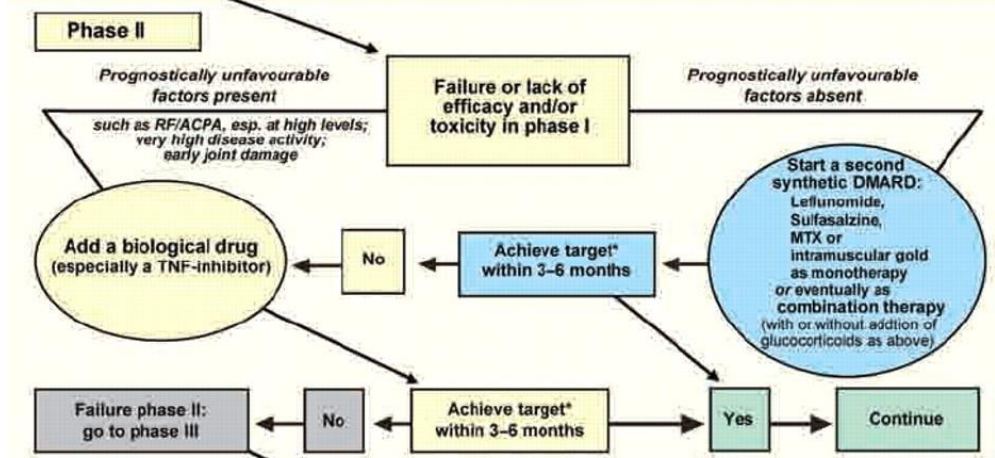


* Υφεση: απουσία σημείων και συμπτωμάτων σημαντικής φλεγμονώδους διεργασίας

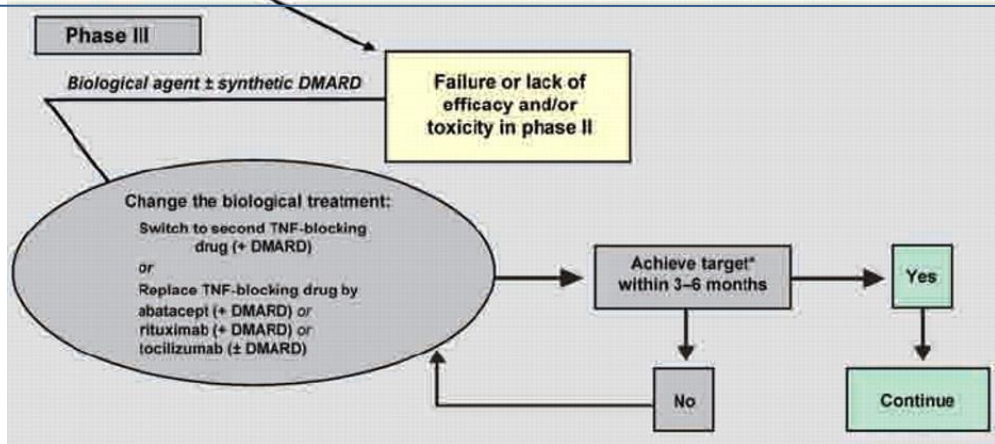
1^η φάση



2^η φάση



3^η φάση



* The treatment target is clinical remission or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity



EULAR

recommendations

on rheumatoid

arthritis

management

Οδηγίες EULAR 2010 για τη θεραπεία της ΡΑ

Ρόλος των συνθετικών DMARDs

- **1^η φάση:** MTX ή, επί αντενδείξεων, άλλο DMARD
- **2^η φάση:**
 - Επί παρουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, προσθήκη 1^{ου} βιολογικού
 - Επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, μονοθεραπεία με άλλο DMARD ή τελικά συνδυασμός DMARDs. Επί αποτυχίας προσθήκη 1^{ου} βιολογικού
- **3^η φάση:** Αλλαγή βιολογικού.....
- Επί αποτυχίας ενός σχήματος, μετάβαση στην επόμενη φάση.
Σε όλες τις φάσεις: $\pm$ κορτικοειδή

ΡΑ: Δυσμενείς Προγνωστικοί Παράγοντες

1. Παρουσία αυτοαντισωμάτων (RF και/ή αντί-CCP)
2. Υψηλή ενεργότητα νόσου, όπως μετράται με
 - Σύνθετους δείκτες ενεργότητας (DAS, DAS28, SDAI, CDAI)
 - Διογκωμένες αρθρώσεις
 - Εργαστηριακούς δείκτες οξείας φάσης (ΤΚΕ, CRP)
3. Πρώιμη εμφάνιση διαβρώσεων

Ρόλος των Κορτικοειδών στη ΡΑ

- Μικρές δόσεις κορτικοειδών ($\leq 10\text{mg}/\text{ημ.}$)
 - Μειώνουν τη φλεγμονή των αρθρώσεων
 - Μειώνουν τη χρήση ΜΣΑΦ και αναλγητικών
 - Μειώνουν τις οστικές βλάβες

Τρόποι Χρήσης των DMARDs στη Θεραπεία της ΡΑ

- **1 DMARD ± Κορτικοειδή** (συνήθης αρχική θεραπεία ΡΑ)

- **Συνδυασμοί 2 ή 3 DMARDs ± Κορτικοειδή**

Πχ: -MTX + Κυκλοσπορίνη-Α (Tugwell P, et al, *N Engl J Med* 1995;333:137-41)

-MTX + Λεφλουνομίδη

-MTX + ΣΣΖ + Υδροξυχλωροκίνη (ή επιμέρους συνδυασμοί τους)

(O'Dell JR, et al, *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1164-70)

- **Συνδυασμοί DMARDs με Βιολογικά ± Κορτικοειδή**

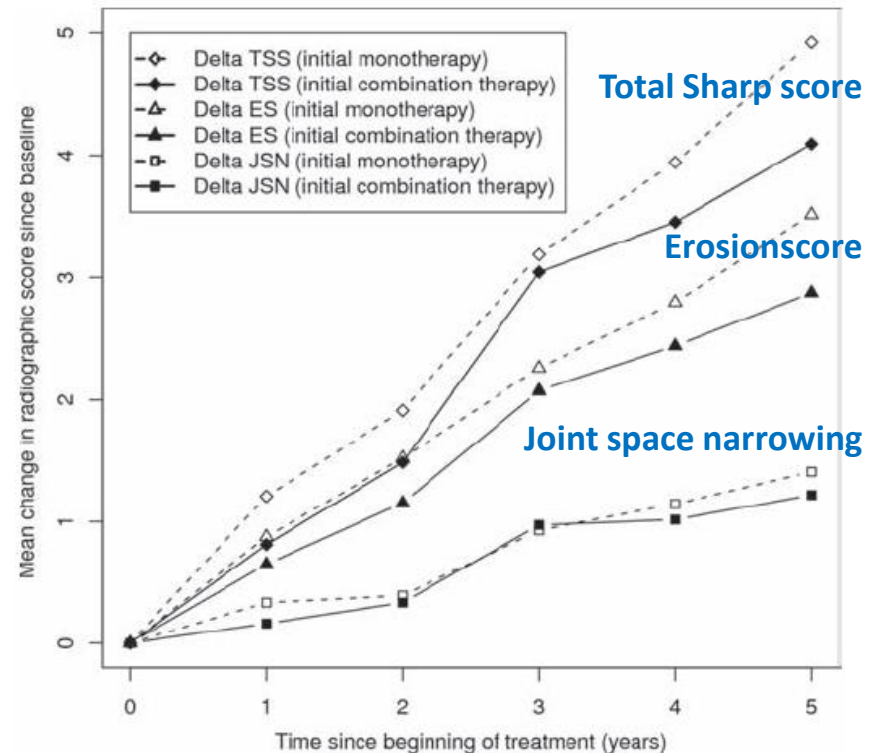
Μονοθεραπεία ή Συνδυασμοί DMARDs;

- **Σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναπάρει DMARDs:**
 - Οι συνδυασμοί δεν υπερτερούν της μονοθεραπείας και συνοδεύονται από αύξηση της διακοπής θεραπείας λόγω τοξικότητας
- **Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε 1 DMARD:**
 - Τα συμπεράσματα είναι ασαφή: οι συνδυασμοί παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης, αλλά έχουν συνήθως μεγαλύτερα ποσοστά διακοπής λόγω τοξικότητας

Μελέτη CIMESTRA: MTX vs MTX+CsA

- Πρώιμη PA χωρίς προηγούμενη λήψη DMARD
- 80 MTX – 80 MTX+CsA
- Ενδαρθρικά CG σε φλεγμαίνουσες αρθρώσεις
- 139 ολοκλήρωσαν 5 έτη
- Η προσθήκη CsA στην αρχική θεραπεία δεν αύξησε την κλινική ανταπόκριση

Εξέλιξη ακτινολογικών βλαβών



COMBINATION THERAPY WITH CYCLOSPORINE AND METHOTREXATE IN SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS

PETER TUGWELL, M.D., THEODORE PINGUS, M.D., DAVID YOCUM, M.D., MICHAEL STEIN, M.D., OSCAR GLUCK, M.D., GUNNAR KRAAG, M.D., ROBERT MCKENDRY, M.D., JOHN TESSER, M.D., PHILIP BAKER, B.Sc., AND GEORGE WELLS, Ph.D.,
FOR THE METHOTREXATE–CYCLOSPORINE COMBINATION STUDY GROUP*



Table 3. Outcomes of Treatment during Six Months of Study in Patients with Rheumatoid Arthritis.*

OUTCOME MEASURE	BASE LINE		CHANGE AT 6 MO		EFFECT OF TREATMENT mean (95% CI)	P VALUE
	CYCLOSPORINE	PLACEBO	CYCLOSPORINE	PLACEBO		
	mean ±SD		mean ±SD			
No. of tender joints	18.9±12.1	20.4±13.7	−7.5±11.3	−2.7±13.7	−4.8 (−8.9 to −0.7)	0.02
No. of swollen joints	15.2±9.5	17.3±12.0	−5.7±6.9	−1.9±8.5	−3.8 (−6.3 to −1.3)	0.005
Global assessment						
By physician	3.0±0.7	3.1±0.8	−0.76±0.78	−0.19±0.85	−0.57 (−0.84 to −0.30)	<0.001
By patient	2.9±0.8	2.9±0.8	−0.64±0.95	−0.04±1.03	−0.60 (−0.92 to −0.28)	<0.001
Pain	40.8±23.1	45.1±23.1	−12.1±27.3	−2.6±28.2	−9.5 (−18.6 to −0.4)	0.04
Degree of disability	1.4±0.6	1.4±0.7	−0.25±0.42	0.03±0.50	−0.28 (0.43 to −0.13)	<0.001
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	31.4±22.5	36.2±25.1	4.2±19.1	−4.8±20.1	9.0 (2.6 to 15.4)	0.006

*Negative values indicate improvement, and positive values worsening, in the patients' disease activity. Possible scores ranged from 0 to 68 for the number of tender joints; from 0 to 66 for the number of swollen joints; from 1 (very good) to 5 (very poor) for the global assessments; from 0 (no pain) to 100 (maximal pain imaginable) for pain, measured on a 100-mm visual-analogue scale; and from 0 (no disability) to 3 (high disability) for degree of disability, on the Health Assessment Questionnaire.¹⁶ Measures are based on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials.¹⁴ CI denotes confidence interval.

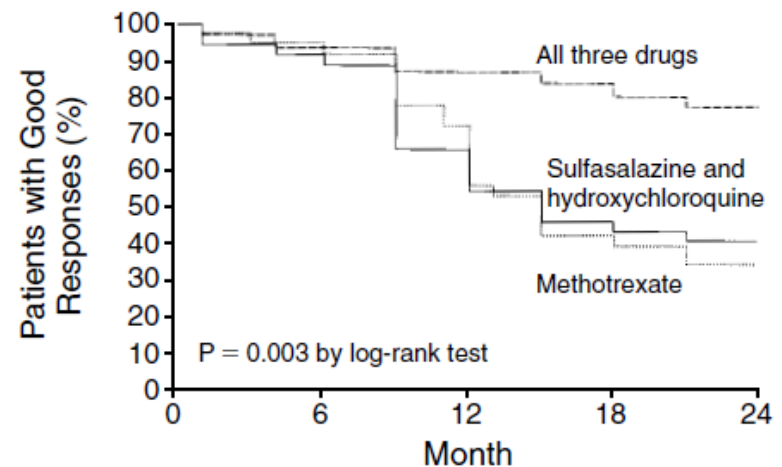
Σοβαρή ΡΑ με μερική ανταπόκριση στη MTX (n=148)

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH METHOTREXATE ALONE, SULFASALAZINE AND HYDROXYCHLOROQUINE, OR A COMBINATION OF ALL THREE MEDICATIONS

JAMES R. O'DELL, M.D., CLAIRE E. HAIRE, R.N., M.S.N., NILS ERIKSON, M.D., WALTER DRYMALSKI, M.D., WILLIAM PALMER, M.D., P. JAMES ECKHOFF, M.D., VERNON GARWOOD, M.D., PIERRE MALOLEY, PHARM.D., LYNELL W. KLASSEN, M.D., STEVEN WEES, M.D., HARRY KLEIN, M.D., AND GERALD F. MOORE, M.D.



Patients with Good Responses



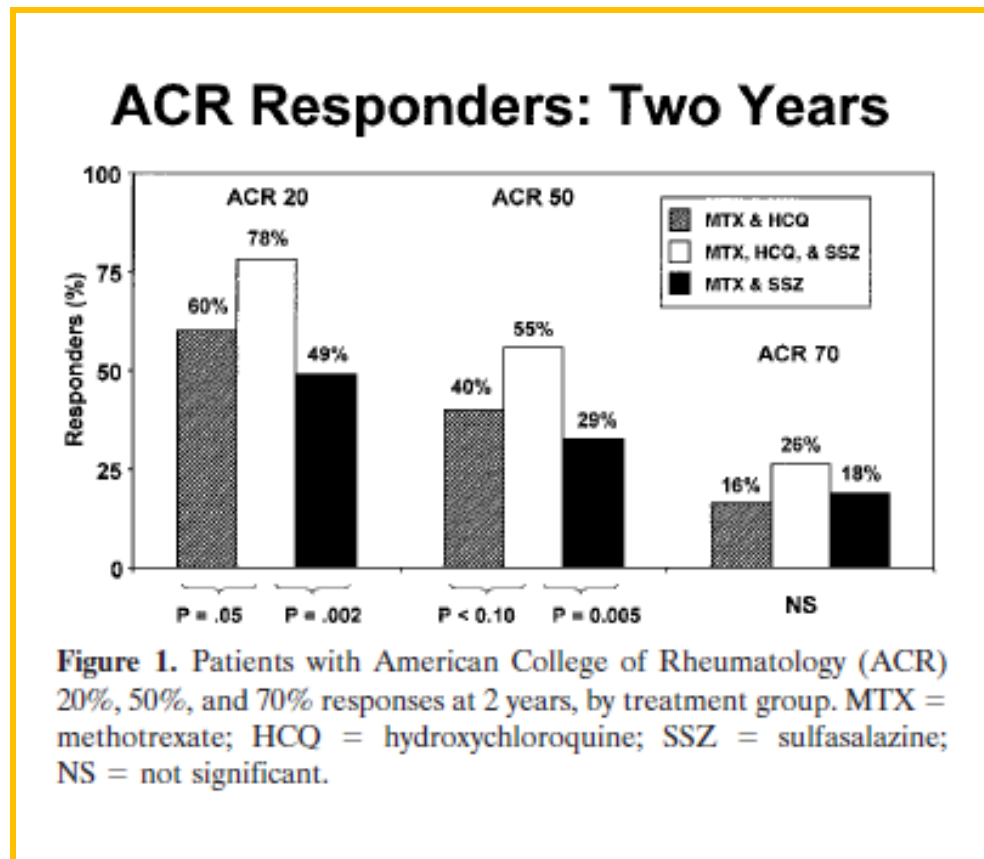
	Month				
NO. OF PATIENTS	0	6	12	18	24
Methotrexate	36	34	20	14	12
Sulfasalazine and hydroxychloroquine	35	31	19	15	14
All three drugs	31	29	27	25	24

- n=102
 - MTX
 - HCQ + SSZ
 - MTX + HCQ + SSZ
- Ο τριπλός συνδυασμός αποτελεσματικότερος
- Οι συνδυασμοί δεν αύξησαν την τοξικότητα

Treatment of Rheumatoid Arthritis With Methotrexate and Hydroxychloroquine, Methotrexate and Sulfasalazine, or a Combination of the Three Medications

Results of a Two-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

- n=171
 - MTX + HCQ
 - MTX + HCQ + SSZ
 - MTX + SSZ
- Ο τριπλός συνδυασμός αποτελεσματικότερος
- Χωρίς διαφορά στην τοξικότητα-ανοχή



Ποια είναι η βέλτιστη δόση Μεθοτρεξάτης;

Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative

K Visser,¹ W Katchamart,² E Loza,³ J A Martinez-Lopez,⁴ C Salliot,⁵ J Trudeau,⁶ C Bombardier,^{2,7} L Carmona,⁴ D van der Heijde,¹ J W J Bijlsma,⁸ D T Boumpas,⁹ H Canhao,¹⁰ C J Edwards,¹¹ V Hamuryudan,¹² T K Kvien,¹³ B F Leeb,¹⁴ E M Martín-Mola,¹⁵ H. Mielants,¹⁶ U Müller-Ladner,¹⁷ G Murphy,¹⁸ M Østergaard,¹⁹ I A Pereira,²⁰ C Ramos-Remus,²¹ G Valentini,²² J Zochling,²³ M Dougados⁵

Ann Rheum Dis 2009;68:1086–93

- Αρχική δόση MTX 10-15mg/εβδ. peros, με αύξηση κατά 5mg κάθε 2-4 εβδ. μέχρι τα 20-30mg/εβδ., ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και την ανοχή.
- Αλλαγή σε παρεντερική χορήγηση επί ανεπαρκούς αποτελέσματος ή δυσανεξίας.
- Στην Ελλάδα συνήθως χρησιμοποιούνται μικρότερες από τις ανώτερες συνιστώμενες δόσεις.

Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis

Cécile Gaujoux-Viala,^{1,2} Josef S Smolen,³ Robert Landewé,⁴ Maxime Dougados,² Tore K Kvien,⁵ Emilio Martin Mola,⁶ Marieke Scholte-Voshaar,⁷ Piet van Riel,⁸ Laure Gossec²

Σύγκριση MTX με άλλα DMARDs

- MTX αποτελεσματικότερη από τα άλλα DMARDs (ως σύνολο)
- MTX: αποτελεσματικότερη από Κυκλοσπορίνη-A, Αζαθειοπρίνη, Υδροξυχλωροκίνη, Αουρανοφίνη, Τετρακυκλίνες
- MTX: παρόμοια αποτελεσματικότητα με Λεφλουνομίδη, Σουλφασαλαζίνη, ΕΜ Χρυσό

Efficacy on swollen joint count: MTX vs other DMARDs

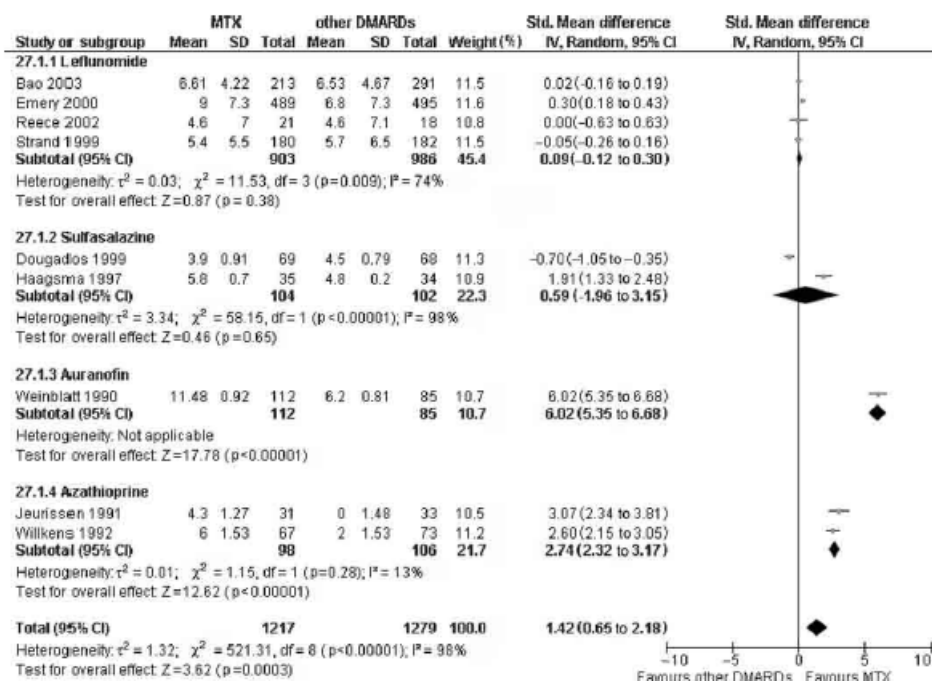


Figure 1 The efficacy on swollen joint count of methotrexate (MTX) versus others synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

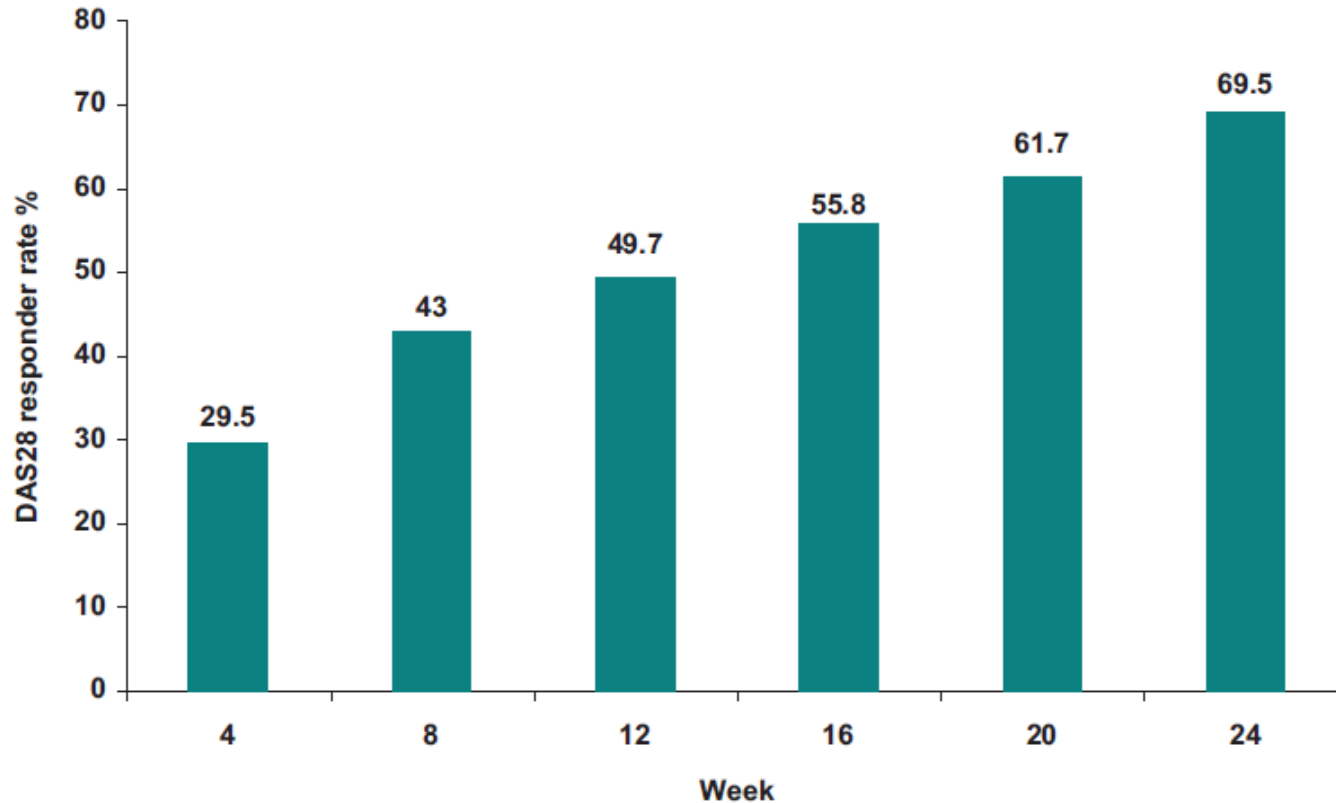
Σύγκριση μονοθεραπείας με MTX ή Λεφλουνομίδη

- 11 μελέτες και 2 μετααναλύσεις δείχνουν παρόμοια αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με LEF ή MTX (7,5-15mg/w) για τουλάχιστο 2 έτη παρακολούθησης:
 - σε κλινικούς δείκτες:
(ACR 20-50-70, διογκωμένες αρθρώσεις, TKE, HAQ)
και
 - στην ακτινολογική έκβαση

Osiri M, et al, Cochrane Database Syst Rev 2002:CD002047
Gaujoux-Viala C, et al, Ann Rheum Dis 2010;69:1004–9
Gaujoux-Viala C, et al, Ann Rheum Dis 2010;69:Suppl 3:684
Fedorenko E, et al, Ann Rheum Dis 2010;69:Suppl 3:214
Kellner H, et al, Clin Rheumatol 2010; 29:913-20

Μελέτη RELIEF: Λεφλουνομίδα στη ΡΑ

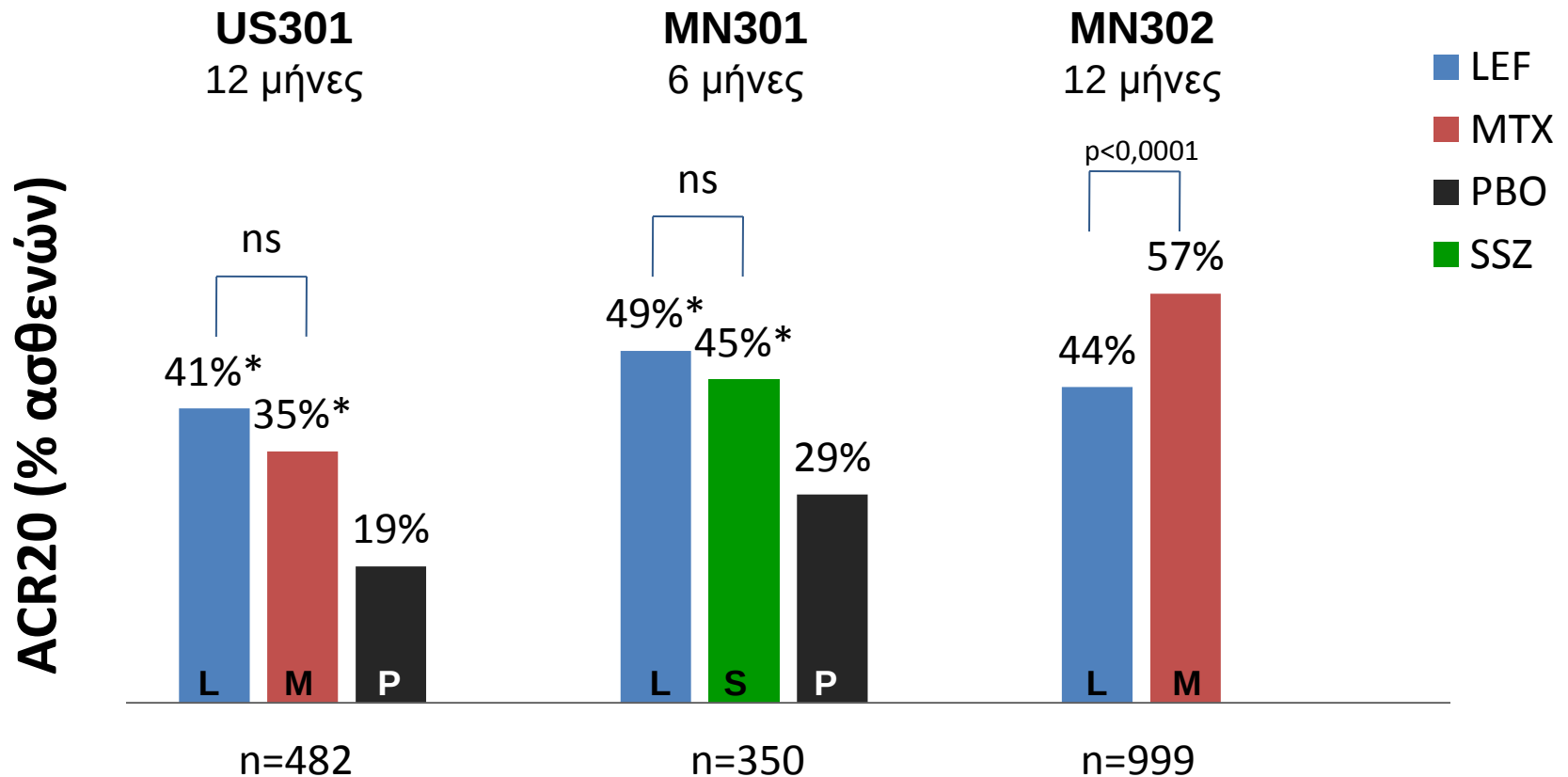
Αύξηση ανταπόκρισης (DAS28) με την πάροδο του χρόνου ως τους 6 μήνες



RELIEF:

Πολυκεντρική ανοικτή παρεμβατική μελέτη 48 εβδομάδων σε 969 ασθενείς με ΡΑ υπό λεφλουνομίδα. Αποτελέσματα ανταπόκρισης έως τις 24 βδομάδες θεραπείας

Ποσοστά επίτευξης ACR20 στις μελέτες της Λεφλουνομίδης



* Στατιστικά σημαντικό vs placebo

MN302: MTX χωρίς φυλλικό οξύ

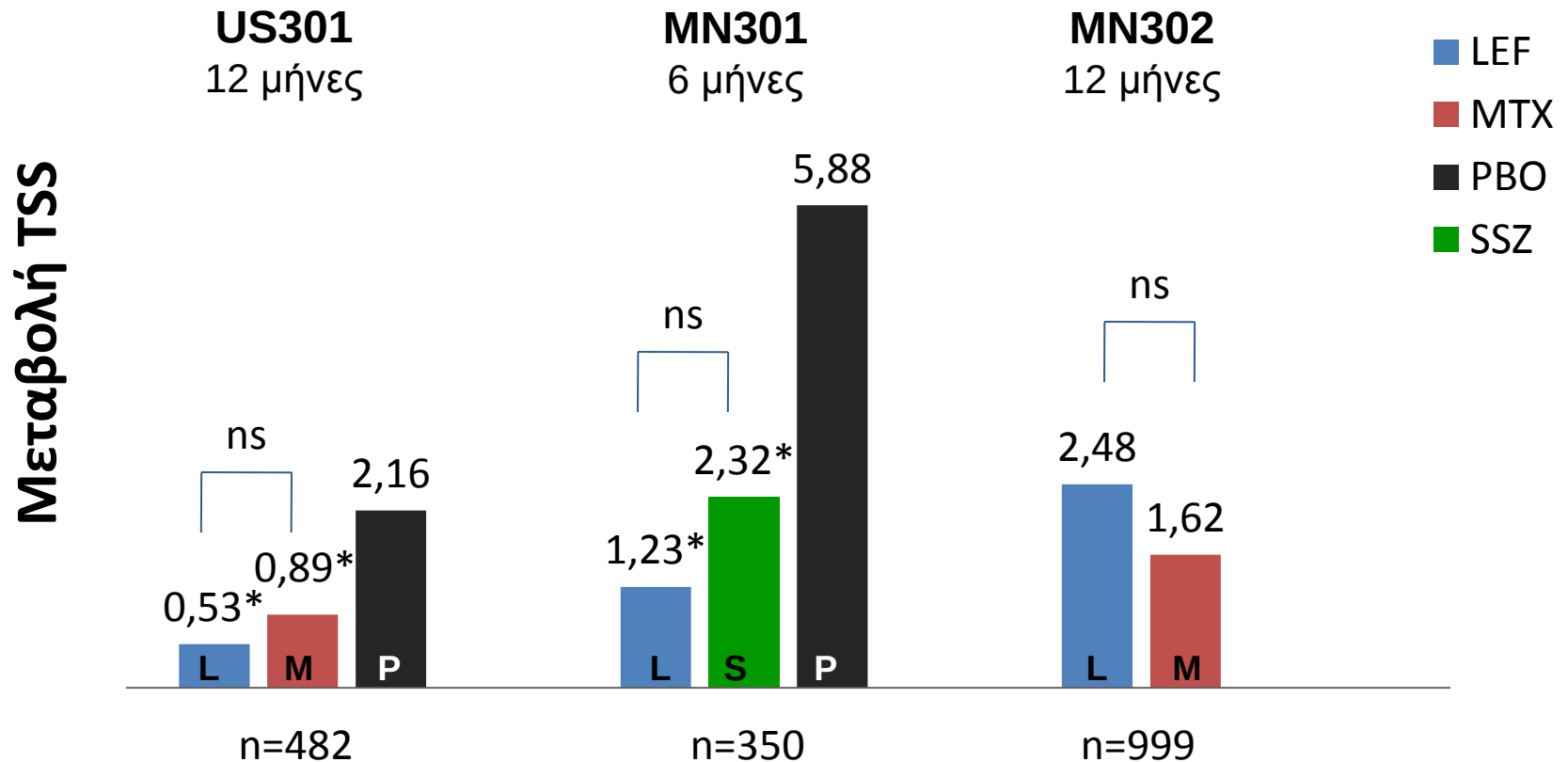
Emery P, et al, Rheumatology 2000; 39:655-65

Δόση MTX: 7,5-15mg/ω,

Στις 9 εβδομάδες 53-60% των ασθενών έπαιρναν 15mg/ω

Arava, οδηγίες φαρμάκου

Μεταβολή Total Sharp Score (TSS) στις μελέτες της Λεφλουνομίδης



Δόση MTX: 7,5-15mg/w,
Στις 9 εβδομάδες 53-60% των ασθενών έπαιρναν 15mg/w

* Στατιστικά σημαντικό vs placebo

Arava, οδηγίες φαρμάκου

Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years

D van der Heijde, J Kalden, D Scott, J Smolen, V Strand

- 128 από 824 ασθενείς με RA 3 μελετών που έλαβαν LEF για 4,3 έτη
- 72%: μείωση ετήσιου ρυθμού
- 16%: αύξηση ετήσιου ρυθμού
- Αναστολή ακτινολογικών βλαβών
 - 33% αυτών που είχαν αρχικό TSS>0
 - 94% αυτών που είχαν αρχικό TSS=0

Ετήσιος ρυθμός ακτινολογικής επιδείνωσης

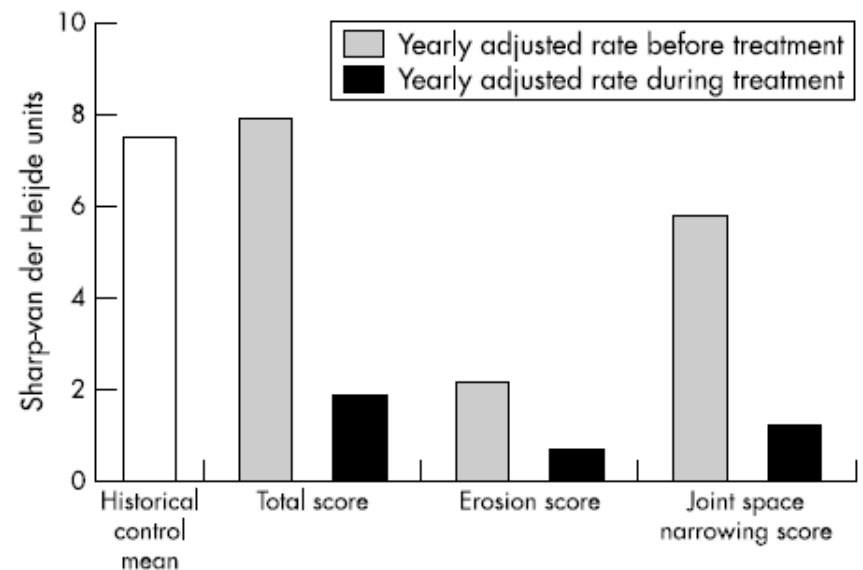
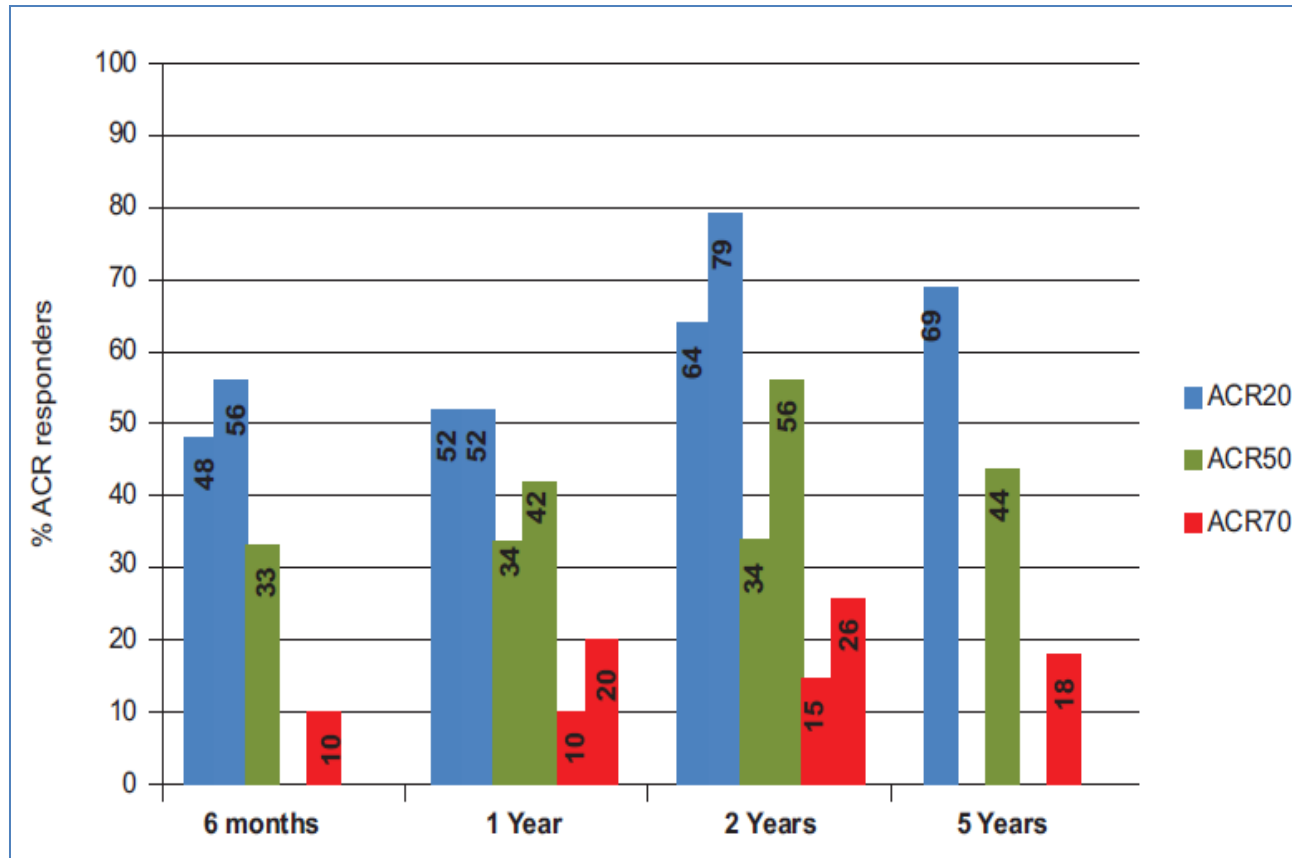


Figure 2 Rate of disease progression before and during leflunomide treatment compared with a historical control.⁴

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα Λεφλουνομίδης:

Ανταπόκριση κατά ACR-20-50-70



6 months – 1 year

Smolen JS, Lancet 1999;353(9149):259-66
Emery P, Rheumatology 2000;39(6):655-65
Strand VArch Intern Med 1999;159(21):2542-50

2years

Cohen S, Arthritis Rheum 2001;44(9):1984-92
Scott DL, AnRheumDis 2001;60(10):913-23
Kalden JR, J Rheumatol 2001;28(9):1983-91

5 years

Kalden JR, Arthritis Rheum 2003;48(6):1513-20

Η αποτελεσματικότητα των Αντί-TNF παραγόντων είναι μεγαλύτερη όταν συνδυάζονται με MTX

- ✓ Στην κλινική ανταπόκριση
- ✓ Στη λειτουργική ικανότητα
- ✓ Στην εξέλιξη των αρθρικών βλαβών

Πχ: Etanercept, μελέτη TEMPO

Total Sharp Score

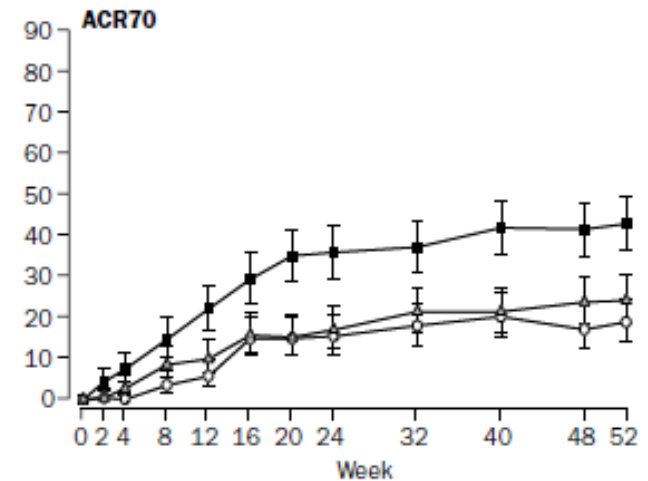
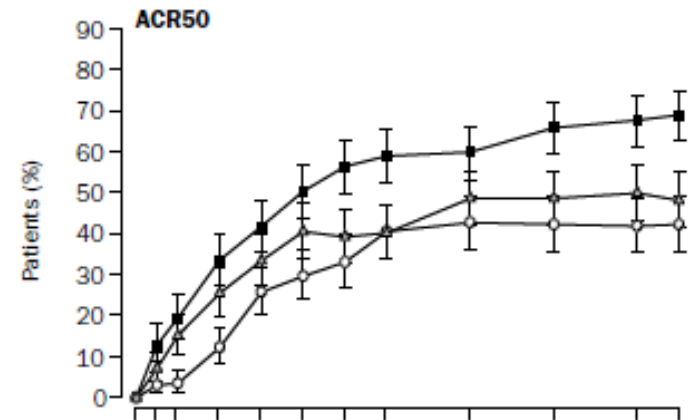
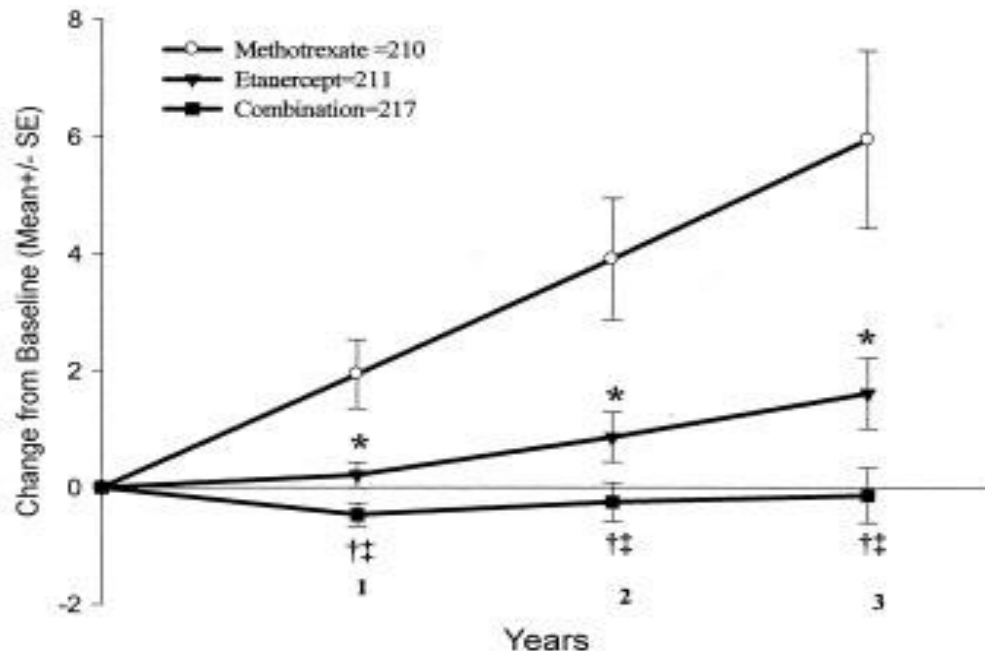


Figure 2: Proportion of patients with rheumatoid arthritis who had improvement relative to baseline according to ACR criteria. Error bars are 95% CIs.

Συνδυασμοί αντί-TNF με MTX ή με Λεφλουνομίδη: παρόμοια αποτελεσματικότητα

❖ RABBIT (Γερμανικό μητρώο βιολογικών θεραπειών):

- 1769 ασθενείς PA (**MTX+aTNF** vs **LEF+aTNF**):
- παρόμοια αποτελεσματικότητα (DAS28, HAQ) στους 6, 12 και 24 μήνες (οι ασθενείς με LEF είχαν αρχικά βαρύτερη νόσο)

Strangfeld A, et al, AnnRheumDis 2009;68:1856-62

❖ SCQM (Swiss Clinical Quality Management Database):

- 1218 ασθενείς PA (**MTX+aTNF** vs **LEF+aTNF** vs **άλλο DMARD+aTNF**):
- χωρίς διαφορά αποτελεσματικότητας σε DAS28, HAQ, ακτινολογική έκβαση

Finckh A, et al, AnnRheumDis 2009;68:33-9

❖ Προοπτική μελέτη: σε 120 ασθενείς PA με αποτυχία MTX ή LEF, προστέθηκαν aTNF παράγοντες:

- χωρίς διαφορά αποτελεσματικότητας σε DAS28, ACR20, ACR50, ACR70

De Stefano R, et al, Clin Rheum 2010;29:517-24

Σύγκριση επιβίωσης θεραπείας 1^{ου} aTNF σε συνδυασμό με MTX ή Λεφλουνομίδη ή άλλα DMARDs

BSRBR (Βρετανικό μητρώο βιολογικών θεραπειών):

- Προοπτική μελέτη παρατήρησης 10.396 ασθενών RA που άρχισαν τον 1^ο aTNF παράγοντα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε σχέση με τη συγχορήγηση MTX:

- **μεγαλύτερη πιθανότητα διακοπής** του 1^{ου} aTNF αν γινόταν συγχορήγηση LEF ή SSZ (με εξαίρεση SSZ+ETN), ή αν δεν χορηγείτο DMARD
- **μικρότερη πιθανότητα διακοπής** του 1^{ου} aTNF αν γινόταν συγχορήγηση συνδυασμού DMARDs (MTX+SSZ, MTX+HCQ, MTX+SSZ+HCQ)

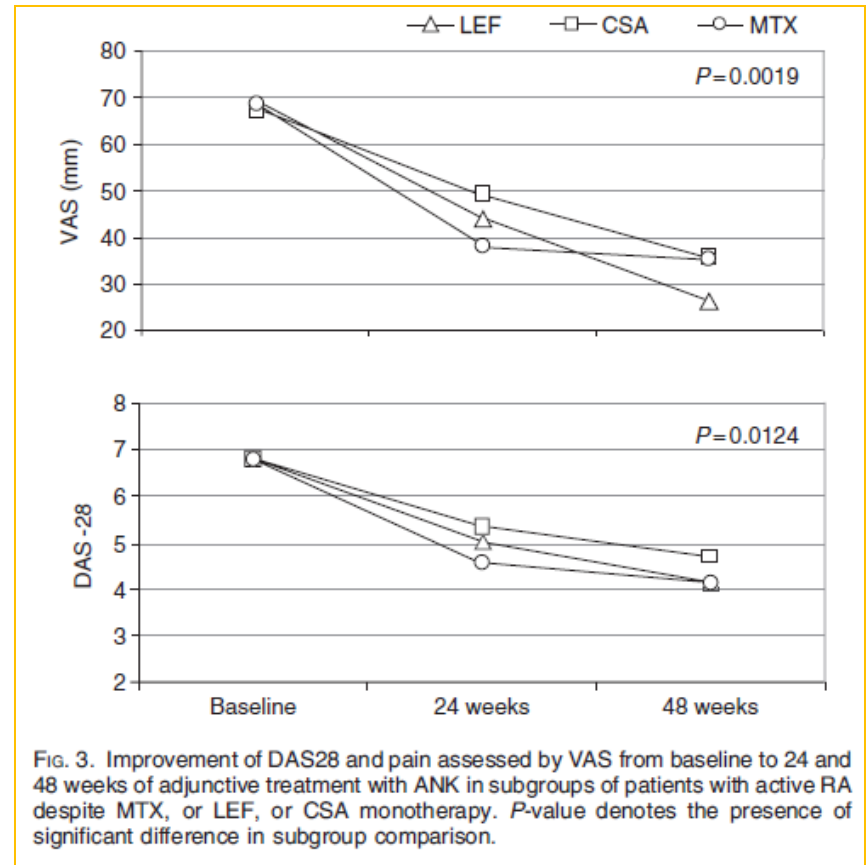
Οι διαφορές οφείλονταν σε διακοπή λόγω αναποτελεσματικότητας και λόγω παρενεργειών

Συνδυασμός Rituximab με MTX ή με Λεφλουνομίδα: παρόμοια αποτελεσματικότητα

- ❖ CERRERA Collaboration (δεδομένα 10 Ευρωπαϊκών μητρώων βιολογικών):
 - 1901 ασθενείς PA (**1026 MTX+RTX / 146 LEF+RTX / 429 RTX μόνο**):
καλύτερη αποτελεσματικότητα (κατά EULAR) στους 6 και 12 μήνες με LEF+RTX (μπορεί να ευνοήθηκε από τη μικρή μέση δόση MTX=14,4mg/w, ή από το μικρότερο αριθμό προηγμένων βιολογικών στην ομάδα της LEF: 1,1±1,1/0,8±1,1/1,2±1,2 αντίστοιχα) Gabay C, et al, ACR meeting 2010, Abstract #1802
- ❖ Αναδρομική μελέτη 77 ασθενών PA: (**45 MTX+RTX / 32 LEF+RTX**)
 - χωρίς διαφορά αποτελεσματικότητας σε DAS28, ύφεση, ανταπόκριση κατά EULAR στους 6 μήνες Narvaez J C, et al, ACR meeting 2010, Abstract #1796
- ❖ Αναδρομική σειρά 10 ασθενών: μακροχρόνια PA-μεγάλη ενεργότητα: **LEF+RTX**: 70% καλή ή μέτρια ανταπόκριση κατά EULAR στους 6 μήνες Henes JC, et al, Rheumatol Int 2010;30:709-12

Συνδυασμός Anakinra με MTX ή LEF ή CsA:

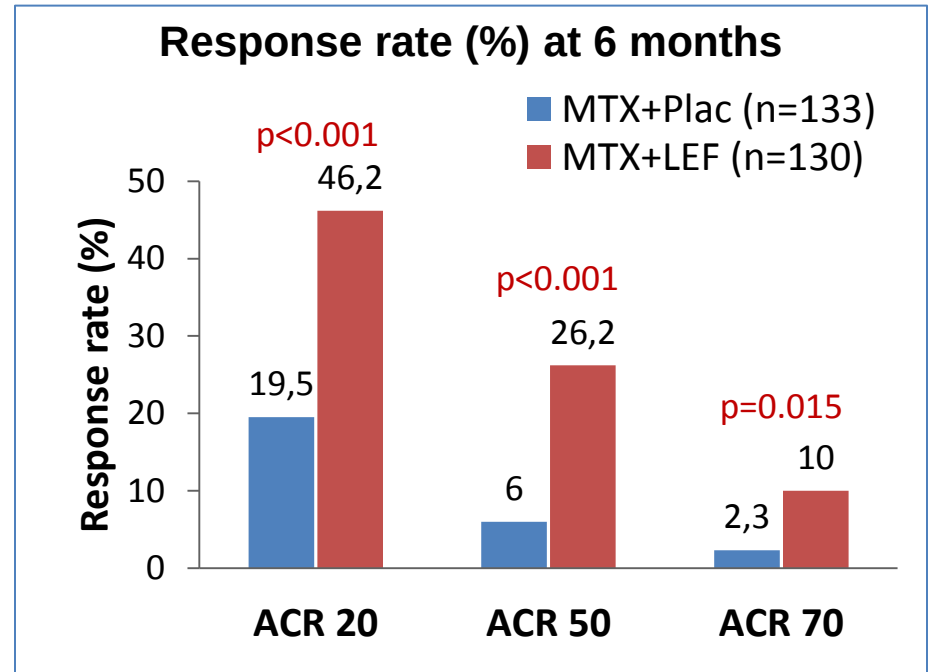
- Ανοικτή προοπτική μελέτη 48 εβδομάδων
- Προσθήκη anakinra σε
 - MTX (n=48)
 - LEF (n=42)
 - CsA (n=38)
- Καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20-50-70 με LEF+anakinra



Συνδυασμός MTX με Λεφλουνομίδα

Αποτελεσματικότητα

❖ Ο συνδυασμός MTX+LEF είναι αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία με MTX^{1,2,3,4}



Kremer JM, et al, Ann Intern Med 2002;137:726-33

1. Osiri M, et al, Cochrane Database Syst Rev 2002;CD002047
2. Kremer JM, et al, Ann Intern Med 2002;137:726-33
3. Kremer JM, et al, J Rheumatol 2004;31:1521-3
4. Amit M, et al, J Rheumatol 2006;9(Suppl 1):A190

- Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη
- Προσθήκη LEF ή placebo σε ενεργό RA παρά τη λήψη σταθερής δόσης MTX
- Παρόμοιο ποσοστό αποσύρσεων & παρενεργειών

Συνδυασμός MTX με Λεφλουνομίδα

Τοξικότητα

- Αρκετές μελέτες και 1 μετανάλυση δεν δείχνουν αύξηση τοξικότητας^{1,2,3,4}
- Το μητρώο CORRONA⁵ έδειξε αύξηση ηπατοτοξικότητας του συνδυασμού, η οποία ήταν ανάλογη με τη δόση της MTX

	RA patients (n = 1953)	
	Proportion with AST or ALT >1 × ULN (%)	Proportion with AST or ALT >2 × ULN (%)
MTX alone	22	1
LEF alone	17	2
MTX+LEF	31	5
Neither MTX nor LEF	14	2
p Value for column	<0.01	<0.01

1. Osiri M, et al, Cochrane Database Syst Rev 2002;CD002047
2. Kremer JM, et al, Ann Intern Med 2002;137:726-33
3. Kremer JM, et al, J Rheumatol 2004;31:1521-3
4. Bird P, et al, ACR meeting 2010; abstract #319 (SMILE)
5. Curtis JR, et al, Ann Rheum Dis, 2010;69:43-7 (CORRONA)

MTX vs Λεφλουνομίδη: Τοξικότητα-Ανοχή

- **Παρόμοια είδη παρενεργειών:**
 - ηπατικές, γαστρεντερικές, αλωπεκία, λοιμώξεις, τερατογένεση
- **Συχνότητα παρενεργειών: αντικρουόμενα δεδομένα:**
 - ορισμένες μελέτες δείχνουν συχνότερες παρενέργειες της LEF, ενώ άλλες όχι
 - μείωση τοξικότητας της LEF όταν δεν χορηγείται δόση φόρτισης
- Μερικές δείχνουν συχνότερη διακοπή των aTNF σε συγχορήγηση με LEF^{1,2}, ενώ άλλες όχι³

1. Strangfeld A, et al, AnnRheumDis 2009;68:1856-62 (**RABBIT**)

2. Soliman MM, et al, Ann Rheum Dis 2011; 10.1136/ard.2010.139774 (**BSRBR**)

3. Finckh A, et al, AnnRheumDis 2009;68:33-9 (**SCQM**)

Λεφλουνομίδη: Τοξικότητα-Ανοχή

- **FDA, AERS database-DILIN** (Drug Induced Liver Injury Network) :

Σε 49 περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας από LEF:

- 27 ηπατική ανεπάρκεια,
- 88% συγχορήγηση με ηπατοτοξικά φάρμακα,
- 24% προηγούμενη λοίμωξη από ιούς ηπατίτιδας

Gibert JL, et al, ACR meeting 2010, abstract #75

- **Οδηγίες παρακολούθησης:**

- Έλεγχος ιών ηπατίτιδας πριν την έναρξη,
- Προσοχή στη συγχορήγηση ηπατοτοξικών φαρμάκων,
- Τακτική μέτρηση τρανσαμινασών,
- Αντισύλληψη! (ο ενεργός μεταβολίτης παραμένει για 2 έτη)
- Επί σοβαρής παρενέργειας ή επιθυμίας κύησης, έκπλυση LEF με
 - Χολεστυραμίνη: Sach Vasosan-P 8gr x3 για 11μέρες, ή
 - Ενεργό άνθρακα σε σκόνη 50gr x4 για 11 μέρες

Συμπεράσματα

- Την εποχή των βιολογικών, τα συνθετικά DMARDs συνεχίζουν να αποτελούν κύριο μέρος της θεραπείας της ΡΑ
- Σε όλες τις μεγάλες κλινικές μελέτες, ο συνδυασμός MTX με βιολογικά αποδείχθηκε αποτελεσματικότερος από τις αντίστοιχες μονοθεραπείες
- Η Λεφλουνομίδα ως μονοθεραπεία έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη MTX (7,5-15mg/w) και αποτελεί πολύ καλή εναλλακτική λύση επί αντενδείξεων ή δυσανεξίας στη MTX
- Η Λεφλουνομίδα σε συνδυασμό με αTNF παράγοντες ή Rituximab ή Anakinra έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τους αντίστοιχους συνδυασμούς της MTX

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!

Πύλος

ΡΑ: Δείκτες ενεργότητας νόσου

Παράμετρος	DAS28	SDAI	CDAI
Ευαίσθητες αρθρώσεις	0.56 X sq rt	0-28	0-28
Διογκωμένες αρθρώσεις	0.28 X sq rt	0-28	0-28
Σφαιρική εκτίμηση ιατρού (ΣΕΙ)	-----	0-10	0-10
Σφαιρική εκτίμηση ασθενούς (ΣΕΑ)	0.014 x ΣΕΑ	0-10	0-10
CRP ή ΤΚΕ	0.7 X ΤΚΕ	0-10 (CRP)	----
Εύρος Τιμών	0-9.4	0-86	0-76
Αξιολόγηση	DAS28	SDAI	CDAI
Ύφεση	≤2.4	≤3.3	≤2.6
Χαμηλή ενεργότητα	≤3.2	≤11	≤10
Μέση ενεργότητα	>3.2-5.1	>11-26	>10-22
Υψηλή ενεργότητα	>5.1	>26	>22

ACR/EULAR definitions of remission in RA clinical trials

(March 2011)

- ***Boolean-based definition:***

At any time point, patient must satisfy all of the following:

- Tender joint count $\leq 1^{\dagger}$
- Swollen joint count $\leq 1^{\dagger}$
- C reactive protein ≤ 1 mg/dl
- Patient global assessment ≤ 1 (on a 0–10 scale) ‡

- ***Index-based definition:***

At any time point, patient must have a Simplified Disease Activity Index (SDAI) score of $\leq 3.3^{\S}$

† * See text and tables 2 and 3 for recommendations regarding assessment of remission in clinical practice settings.

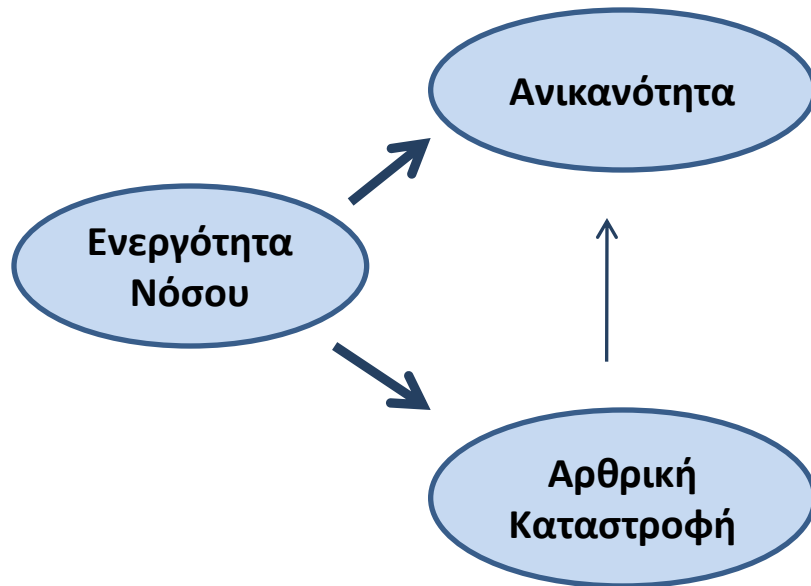
† For tender and swollen joint counts, use of a 28-joint count may miss actively involved joints, especially in the feet and ankles, and it is preferable to include feet and ankles also when evaluating remission.

‡ For the assessment of remission we suggest the following format and wording for the global assessment questions. Format: a horizontal 10-cm visual analog or Likert scale with the best anchor and lowest score on the left side and the worst anchor and highest score on the right side. Wording of question and anchors: For patient global assessment, 'Considering all of the ways your arthritis has affected you, how do you feel your arthritis is today?' (anchors: very well-very poor). For physician/assessor global assessment, 'What is your assessment of the patient's current disease activity?' (anchors: none- extremely active).

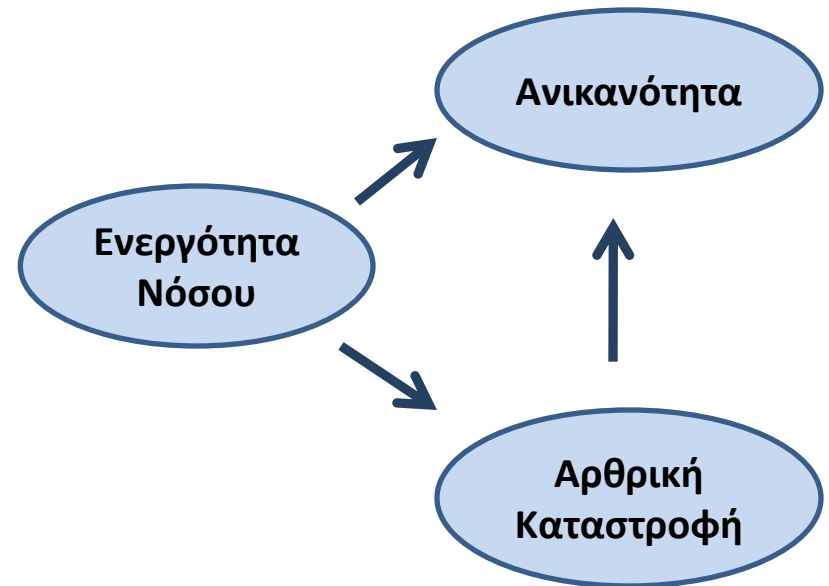
§ Defined as the simple sum of the tender joint count (using 28 joints), swollen joint count (using 28 joints), patient global assessment (0–10 scale), physician global assessment (0–10 scale), and C reactive protein level (mg/dl).

Σχέση Ενεργότητας Νόσου, Αρθρικής Καταστροφής και Ανικανότητας σε (Α) Πρώιμη και (Β) Προχωρημένη ΡΑ

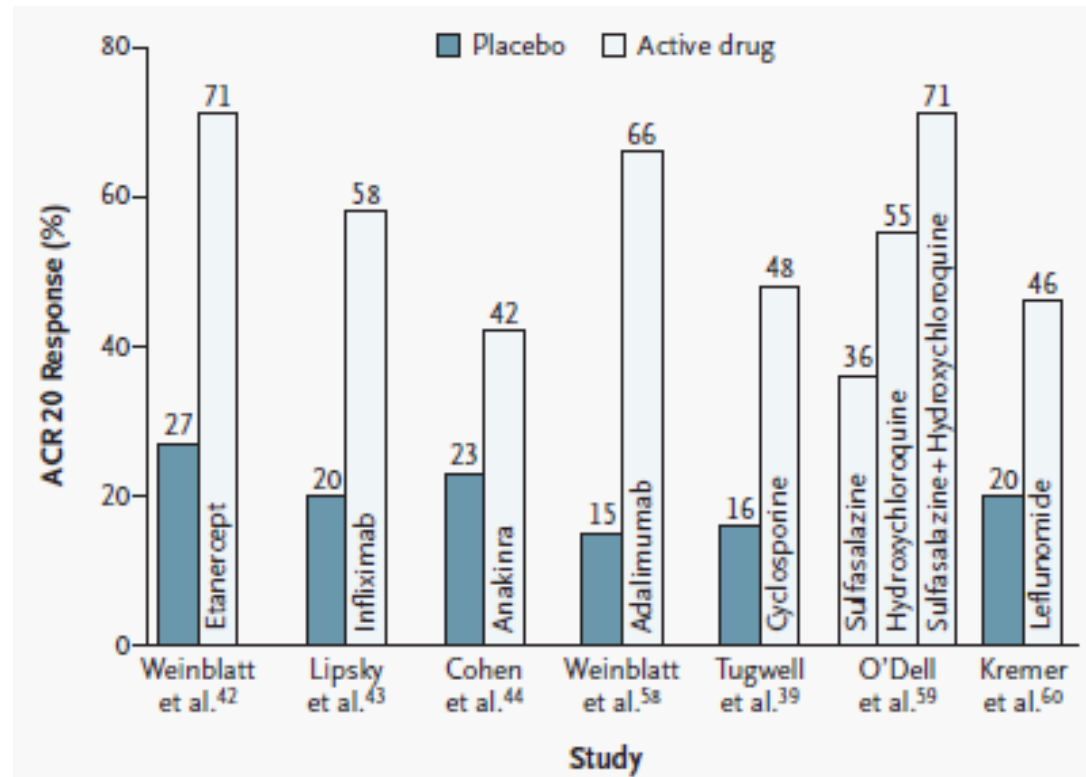
A. Πρώιμη Νόσος



B. Προχωρημένη Νόσος



Αποτελεσματικότητα θεραπείας σε μελέτες ασθενών που λάμβαναν και MTX



Responses to Drug Therapy in Seven Studies Involving Patients Receiving Methotrexate.

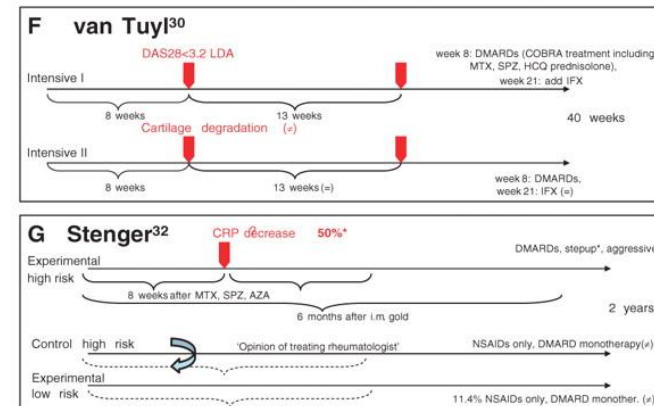
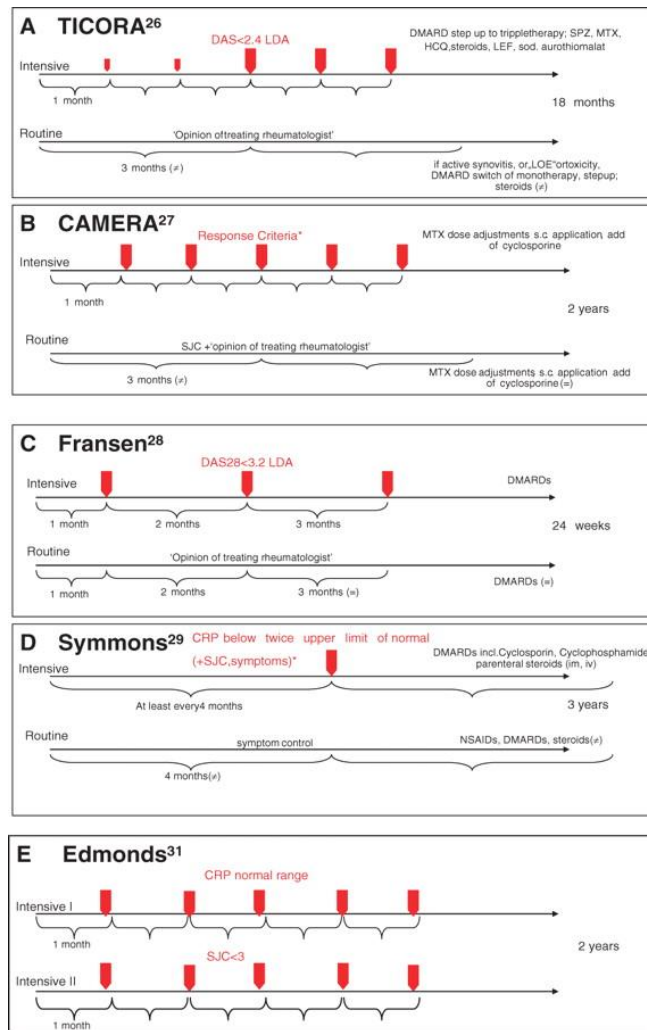
All the patients in these seven studies were already receiving methotrexate, to which the other medication was added. Responses were measured in terms of an improvement of at least 20 percent in symptoms, as defined by the American College of Rheumatology (ACR 20). Numbers above the bars are response rates.

Design of the seven core clinical trials.

Trial	Groups	Target
(A) TICORA study; Grigor <i>et al</i> , 2004 ²⁵	Targeted	DAS<2.4 LDA
	Routine	'Opinion of treating rheumatologist' ; synovitis, 'lack of efficacy'
(B) CAMERA study; Verstappen <i>et al</i> , 2007 ²⁷	Targeted	Response criteria: >20% improvement compared to previous visit of SJC and 2 out of 3: ESR, TJC, PGA ≤50% improvement compared to baseline of SJC and 2 out of 3: ESR, TJC, PGA (inadequate response)
	Routine	SJC + 'opinion of treating rheumatologist'
(C) Fransen <i>et al</i> , 2005 ²⁸	Intensive	DAS28≤3.2 LDA
	Routine	'opinion of treating rheumatologist'
(D) Symmons <i>et al</i> , 2005 ²⁹	Targeted	suppressing clinical and laboratory evidence of joint inflammation: SJC & TJC = 0, CRP less than twice the upper limit of the normal range.
	Routine	'symptom control'
(E) Edmonds <i>et al</i> , (abstract) 2007 ³¹	Targeted I	CRP normal range
	Targeted II	SJC<3
(F) van Tuyl <i>et al</i> , 2008 ³⁰	Targeted I	DAS28≤3.2 LDA
	Targeted II	Cartilage degradation (CTX-II≤150in ELISA)
(G) Stenger <i>et al</i> , 1998 ³²	Targeted	CRP decrease≤50%
	Routine	'opinion of treating rheumatologist'

Schoels M *et al*. Ann Rheum Dis 2010;69:638-643

Design of the seven core clinical trials.

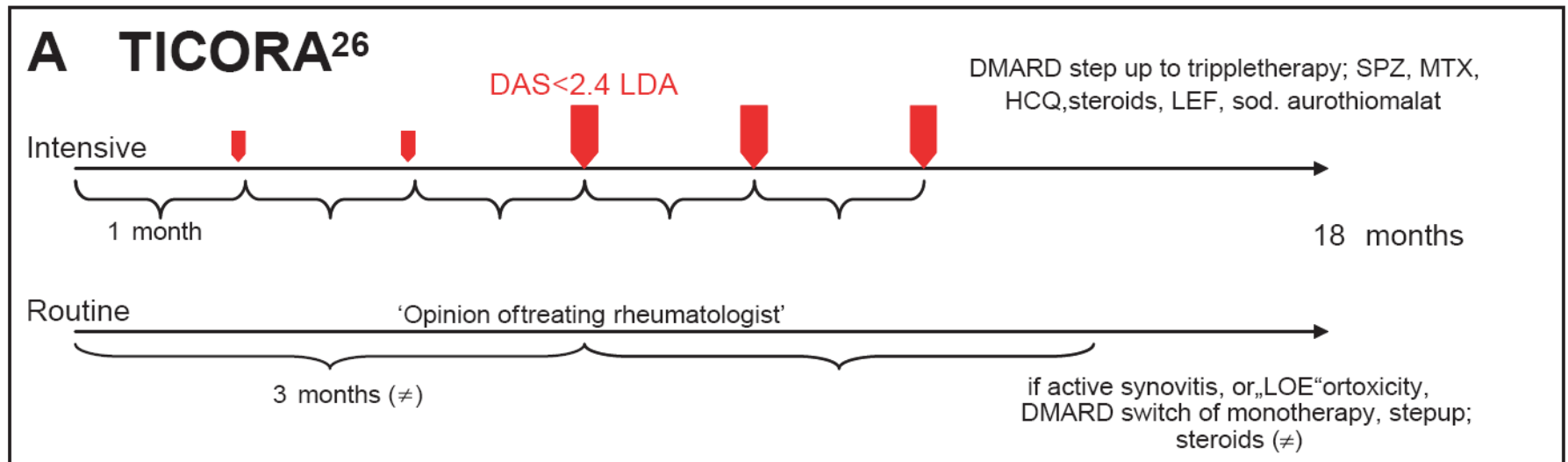


Trial	Groups	Target
(A) TICORA study; Grigor <i>et al</i> , 2004 ²⁵	Targeted	DAS<2.4 LDA
	Routine	'Opinion of treating rheumatologist' ; synovitis, 'lack of efficacy'
(B) CAMERA study; Verstappen <i>et al</i> , 2007 ²⁷	Targeted	Response criteria: >20% improvement compared to previous visit of SJC and 2 out of 3: ESR, TJC, PGA ≤50% improvement compared to baseline of SJC and 2 out of 3: ESR, TJC, PGA (inadequate response)
	Routine	SJC + 'opinion of treating rheumatologist'
(C) Fransen <i>et al</i> , 2005 ²⁸	Intensive	DAS28<3.2 LDA
	Routine	'opinion of treating rheumatologist'
(D) Symmons <i>et al</i> , 2005 ²⁹	Targeted	suppressing clinical and laboratory evidence of joint inflammation: SJC & TJC = 0, CRP less than twice the upper limit of the normal range.
	Routine	'symptom control'
(E) Edmonds <i>et al</i> , (abstract) 2007 ³¹	Targeted I	CRP normal range
	Targeted II	SJC<3
(F) van Tuyl <i>et al</i> , 2008 ³⁰	Targeted I	DAS28<3.2 LDA
	Targeted II	Cartilage degradation (CTX-II≤150 in ELISA)
(G) Stenger <i>et al</i> , 1998 ³²	Targeted	CRP decrease≤50%
	Routine	'opinion of treating rheumatologist'

Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial

Catrina Grigor, Hilary Capell, Anne Stirling, Alex D McMahon, Peter Lock, Ramsay Vallance, Wilma Kincaid, Duncan Porter

Lancet 2004; 364: 263–69



Grigor C, et al, Lancet 2005;364:263-9

Schoels M, et al, Ann Rheum Dis 2010;69:638–43

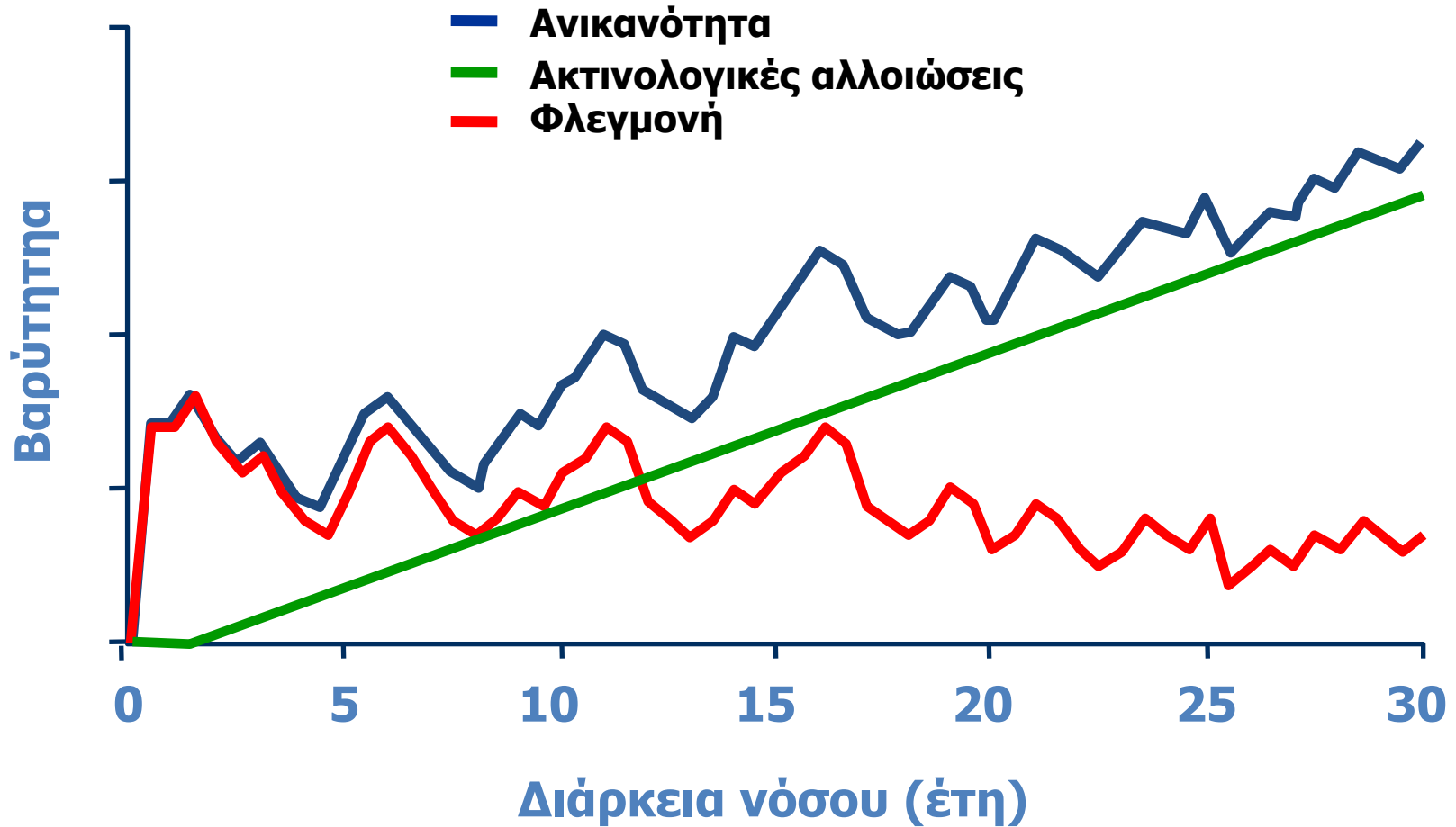
Λεφλουνομίδη: Κλινικές μελέτες

- 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
 - MN301, 6 μήνες: SSZ / LEF / placebo
 - US301, 12 μήνες: MTX / LEF / placebo
 - MN302, 12 μήνες: LEF / MTX
- Μέση διάρκεια νόσου ~ 7 έτη
- Οροθετικοί ~ 60%
- Προηγούμενη θεραπεία με MTX: όχι

Θεραπευτικοί στόχοι:

- ACR20 στο τέλος της μελέτης
- Μεταβολή total Sharp score

Φυσική πορεία



ULTRA trial (MTX vs LEF)

Βελτίωση στο score HAQ στα 2 έτη

