

«Η τριπλή οπτική στη χορήγηση φαρμάκων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα»

*Αποτελεσματικότητα-ασφάλεια: δυνατές επιλογές
στα πλαίσια των κατευθυντηρίων οδηγιών*

Π. Ε. Γεωργίου
Δ/ντής Ρευματολογικού Τμήματος
Γ.Ν.Πατρών

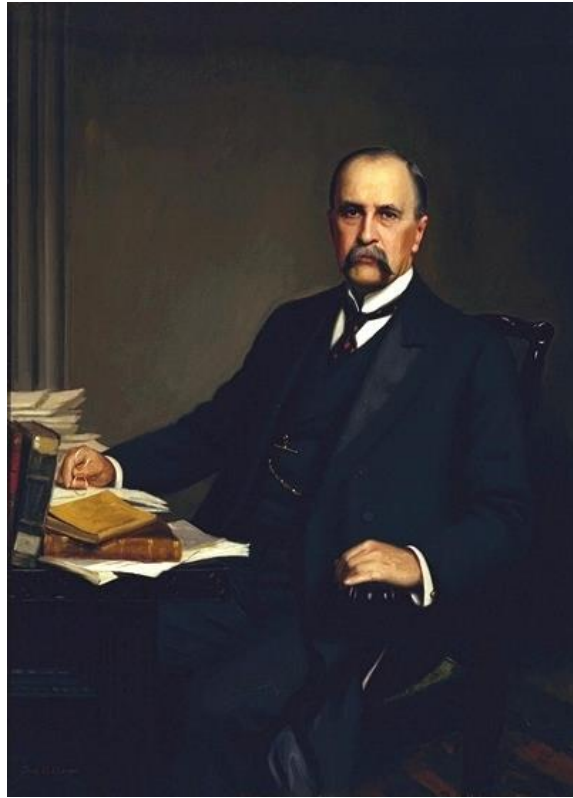
Σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest

Καμία για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία: Roche, UCB, MSD, Pfizer, Menarini, Abbvie

Sir William Osler (1849-1919)



"When an arthritis patient walks in the front door, I feel like leaving by the back door."



Treat to target

νόσος	στόχος	μέτρηση
Σακχαρώδης διαβήτης	νορμογλυκαιμία	HbA1c
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Ύφεση ή χαμηλή δραστηριότητα	DAS28, CDAI, SDAI

	DAS28	CDAI	SDAI
Χαμηλή δραστηριότητα	$\leq 3,2$	≤ 10	≤ 11
ύφεση	$\leq 2,6$	$\leq 3,3$	≤ 10

Τροποποιητικά φάρμακα στην θεραπεία της ΡΑ

Συμβατικά συνθετικά τροποποιητικά φάρμακα (csDMARDs)

Βιολογικά τροποποιητικά φάρμακα (bDMARDs)

~~Στοχευμένα συνθετικά τροποποιητικά φάρμακα (tsDMARDs)~~

~~Βιο-ομοιοειδή (biosimilars)~~

Έναρξη Θεραπείας

Αμέσως μετά την διάγνωση

Παρακολούθηση ασθενών

Ενεργός PA
ανά 1-3 μήνες

**Μετά την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου
και την σταθεροποίηση του ασθενούς**
ανά 6-12 μήνες

Αλλαγή Θεραπείας

**Μετά 6
μήνες**

Αν δεν επιτευχθεί ο
θεραπευτικός στόχος

**Μετά 3
μήνες**

Αν δεν παρατηρηθεί
βελτίωση

**Τροποποίηση
θεραπείας**

Πρώτη θεραπευτική επιλογή

MTX should be part of the first treatment strategy in patients with active RA (4)

- Ασθενείς με ενεργό νόσο
- Μη εκτεθέντες στη MTX

MTX



ΥΦΕΣΗ ή ΧΑΜΗΛΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

25%

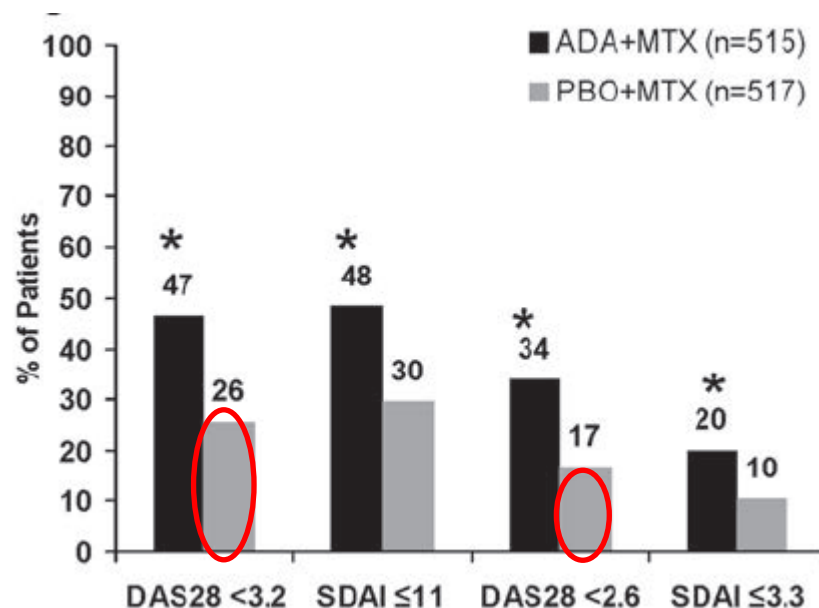
EXTENDED REPORT

Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in **early rheumatoid arthritis**: 26-week results from the randomised, controlled **OPTIMA** study

Arthur Kavanaugh,¹ Roy M Fleischmann,² Paul Emery,³ Hartmut Kupper,⁴ Laura Redden,⁵ Benoit Guerette,⁵ Sourav Santra,⁵ Josef S Smolen⁶

Ann Rheum Dis 2013;**72**:64–71. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201247

Η μονοθεραπεία με MTX για 6 μήνες οδηγεί σε χαμηλή δραστηριότητα νόσου το ¼ των ασθενών με πρώιμη ενεργό ΡΑ μη εκτεθέντων στη MTX



Ann Rheum Dis 2013;**72**:64–71. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201247

1. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study—A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with **adalimumab plus methotrexate** versus **methotrexate** alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.
2. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of **infliximab and methotrexate** therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432–43.
3. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of **etanercept and methotrexate** compared with each treatment **alone** in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
4. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with **rituximab plus methotrexate** in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39–46.
5. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of **abatacept in methotrexate**-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870–7.
6. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis* 2013. Published Online First: 28 May 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203243

Προϋποθέσεις αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με MTX

- Βελτιστοποίηση της δόσης σε χρονικό διάστημα μερικών εβδομάδων
- Τελική δόση 25-30mg /εβδ
- Διατήρηση υψηλών δόσεων για 8 εβδομάδες
- Αναμονή του μέγιστου αποτελέσματος μετά 4-6 μήνες

MTX should be part of the first treatment strategy in patients with active RA (4)

**Μέρος της πρώτης
θεραπευτικής
επιλογής**

- μονοθεραπεία
- + κορτικοειδή
- + csDMARDS

**Ασθενείς με ενεργό
νόσο**

- Σε ασθενείς με μη ενεργό νόσο εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν άλλα scDMARDs

Επάνοδος της θεραπείας συνδυασμού csDMARDs

2013

In DMARD-naïve patients, irrespective of the addition of glucocorticoids, csDMARD monotherapy **or combination** therapy of csDMARDs should be used.(6)

2010

In DMARD-naïve patients, irrespective of the addition of glucocorticoids, **sDMARD monotherapy rather than combination therapy** of sDMARDs may be applied. (5)

1. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet 2012;379:1712–20.
2. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. Ann Rheum Dis 2013;72:72–8.
3. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum 2012;64:2824–35.
4. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). Ann Rheum Dis 2013;72:851–7.
5. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. N Engl J Med 2013;369:307–18.

Θεραπεία συνδυασμού με csDMARDs γιατί...

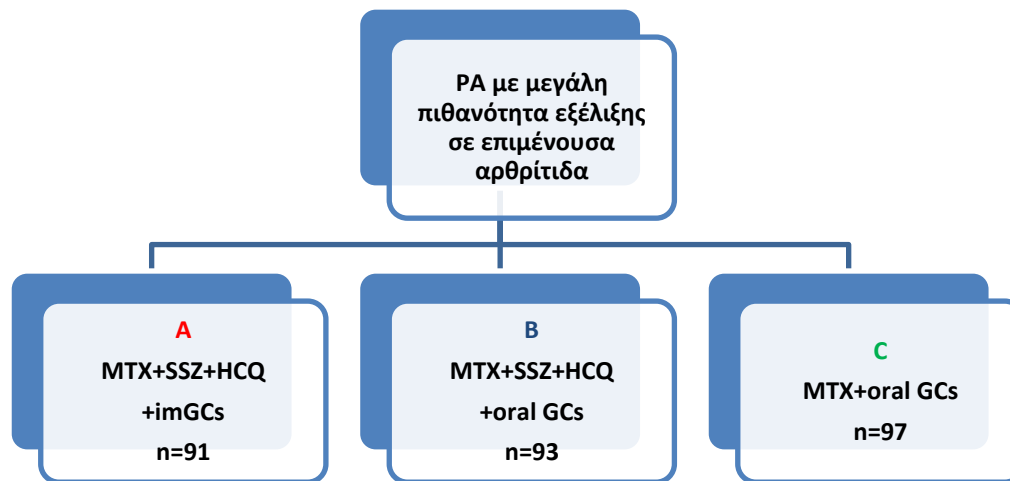
- είναι αποτελεσματικότερος της μονοθεραπείας με MTX
- είναι εξ' ίσου αποτελεσματικός με τις βιολογικές θεραπείες (μερικές μελέτες)

Προϋπόθεση

Στον συνδυασμό csDMARDs οπωσδήποτε MTX

Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial

P H de Jong,¹ J M Hazes,¹ P J Barendregt,² M Huisman,³ D van Zeben,³
P A van der Lubbe,⁴ A H Gerards,⁴ M H de Jager,⁵ P B de Sonnaville,⁶ B A Grillet,⁷
J J Luime,¹ A E Weel^{1,2}

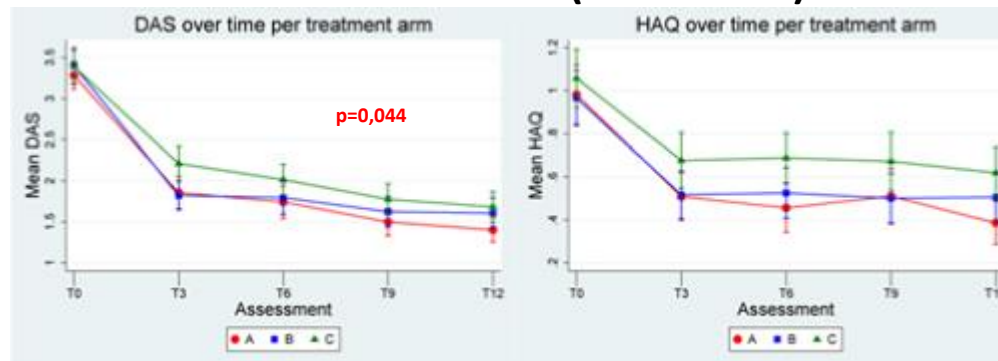


Θεραπεία συνδυασμού με csDMARDs είναι αποτελεσματικότερος της μονοθεραπείας με MTX

COMBO vs MONO (3 ΜΗΝΕΣ)	
↓ DAS28	-0,39
DAS28≤2,4	78% vs 60%
Αποτυχία επαγωγής ύφεσης	22% vs 40%

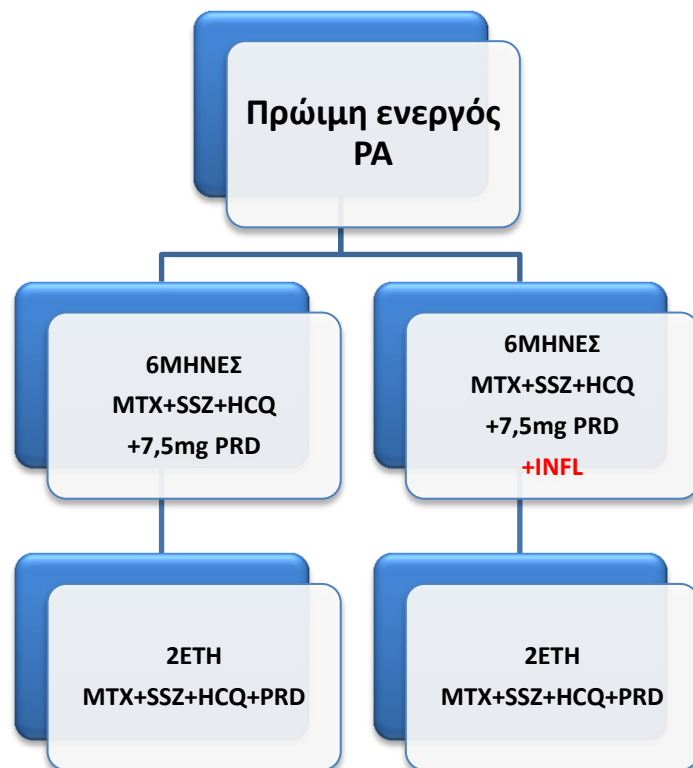
Ann Rheum Dis 2013;**72**:72–78. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201162

COMBO vs MONO (12 ΜΗΝΕΣ)



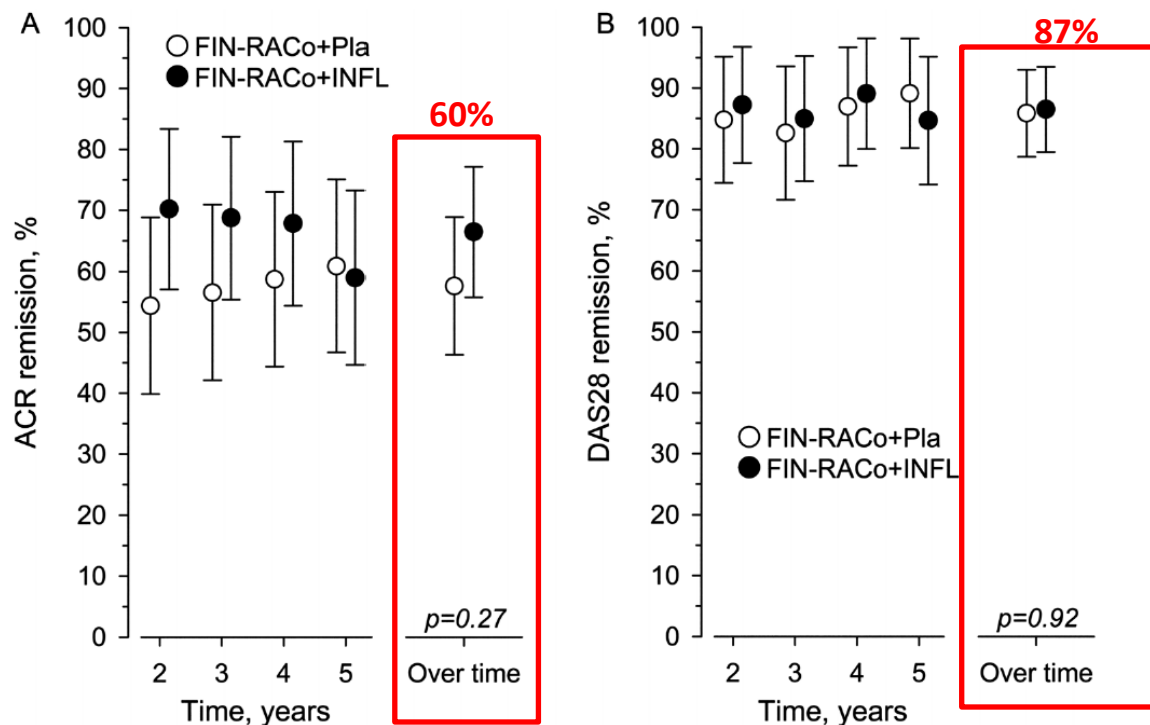
A: MTX+SSZ+HCQ +imGCs **B:** MTX+SSZ+HCQ +oralGCs **C:** MTX+oral GCs

Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial



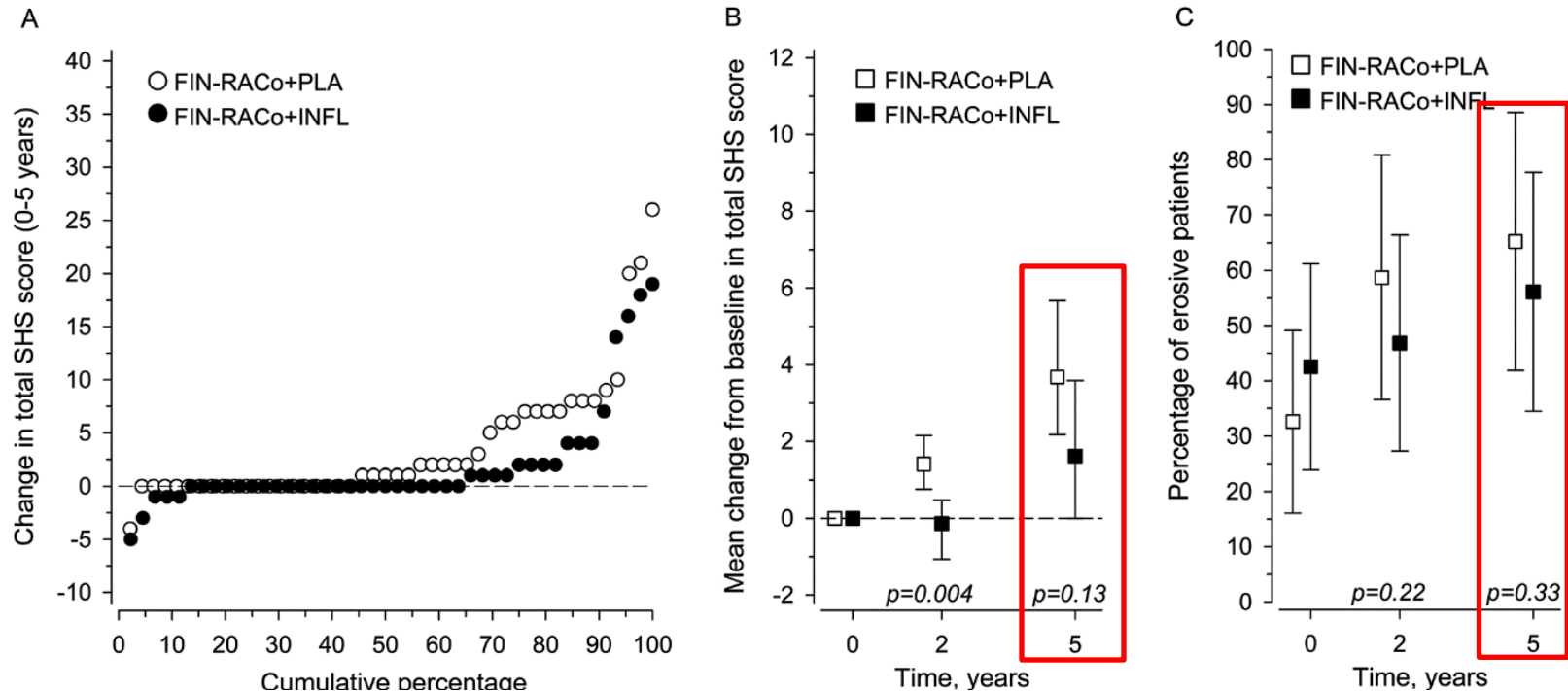
**Έγκαιρη έναρξη αγωγής με συνδυασμό csDMARDs + 7,5mg
πρεδνιζολόνη οδηγεί την πρώιμη ενεργό PA σε κλινική ύφεση,
παρόμοια της βιολογικής θεραπείας**

Αξιολόγηση σε 5 έτη, σύγκριση κλινικής απάντησης



Στην πρώιμη RA ο συνδυασμός csDMARDs + 7,5mg πρεδνιζολόνη μειώνει την εξέλιξη των ακτινολογικών βλαβών σε βαθμό συγκρίσιμο της βιολογικής θεραπείας

Αξιολόγηση σε 5 έτη, σύγκριση ακτινολογικής απάντησης



Η αναβάθμιση των κορτικοειδών

2013

Low-dose glucocorticoids should be considered *as part of the initial treatment strategy* (in combination with one or more csDMARDs) for up to 6 months, but should be tapered as rapidly as clinically feasible. (7)

2010

Glucocorticoids added at low to moderately high doses to sDMARD monotherapy [or combinations of sDMARDs] provide benefit as initial short term treatment, but should be tapered as rapidly as clinically feasible. (6)

Table 1 Randomised controlled trials of glucocorticoids added to DMARDs in early arthritis

Study	N	Glucocorticoid regimen	Trial duration (years)	Outcome	Results in glucocorticoids group (%)	Results in control group (%)	p Value
Machold, 2010 ⁹	383	Single IM 120 mg methylprednisolone	1	Drug-free persistent clinical remission (both at 12 and 52 weeks)	16.2	17.8	0.685
Fedorenko, 2011 ¹⁰	141	Prednisolone 10 mg/day or Prednisolone 10 mg/day +methylprednisolone 1 g IV first day	1	'Clinical EULAR remission' at 12 weeks*	21.3 (oral GC)	3.1	0.027
					28.6 (oral GC+IV GC)		0.006
				'Clinical EULAR remission' at 52 weeks*	37.5 (oral GC)	11.4	0.012
					29.4 (oral GC+IV GC)		0.133
Montecucco, 2012 ¹¹	220	Prednisone 12.5 mg/day for 2 weeks tapered to 6.25 mg/day for the follow-up period†	1	DAS28 _{CRP} ≤3.2 at 52 weeks	80.2	75.5	0.44
				DAS28 _{CRP} <2.6 at 52 weeks	44.8	27.8	0.02
Bakker, 2012 ¹³	236	Prednisone 10 mg/day†	2	ACR70 at 104 weeks	38	19,	0.002
				SHS erosion score at 104 weeks	0 (0–0)	0 (0–2)	0.022
				SHS total score at 104 weeks	0 (0–3)	0 (0–4)	0.32

Studies were of glucocorticoids added to MTX except for the study of Machold *et al* concerning glucocorticoids added to no other therapy, NSAIDs or DMARDs at the investigators' discretion.

*Study only reported as an abstract at the 2011 EULAR congress: definition of 'Clinical EULAR remission' unclear.

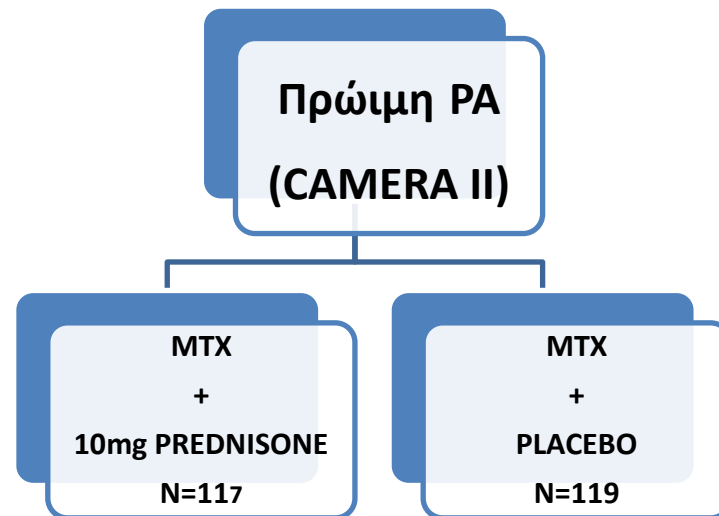
†Tight control, treatment to target.

DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; GC, glucocorticoids; IM, intramuscular; IV, intravenous; MTX, methotrexate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SHS, median Sharp–van der Heijde score (interquartile range).

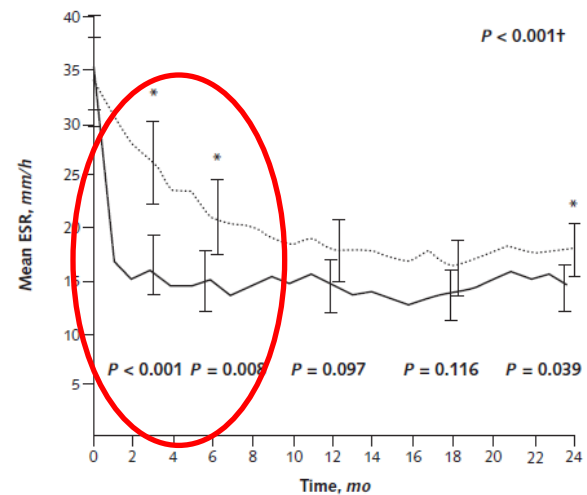
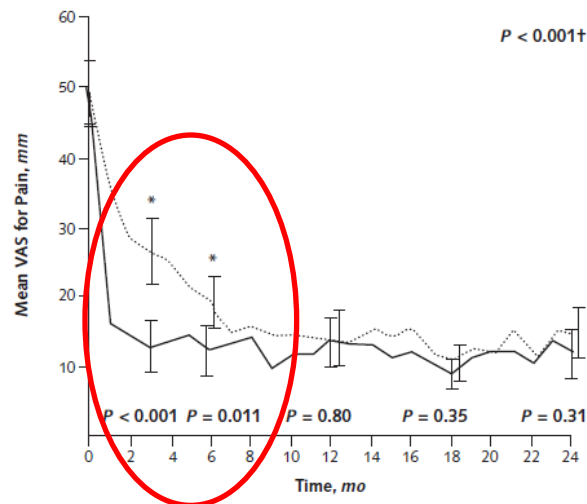
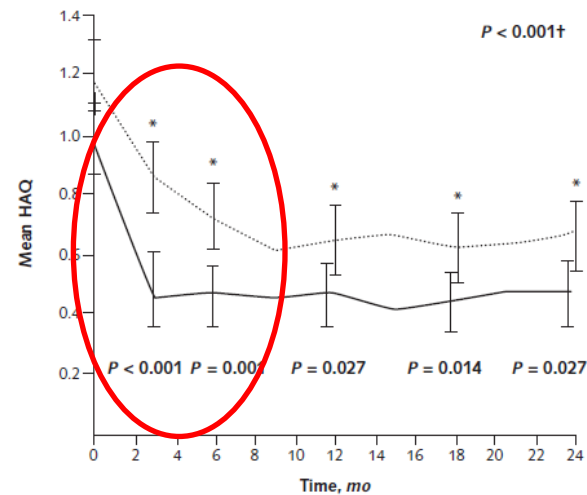
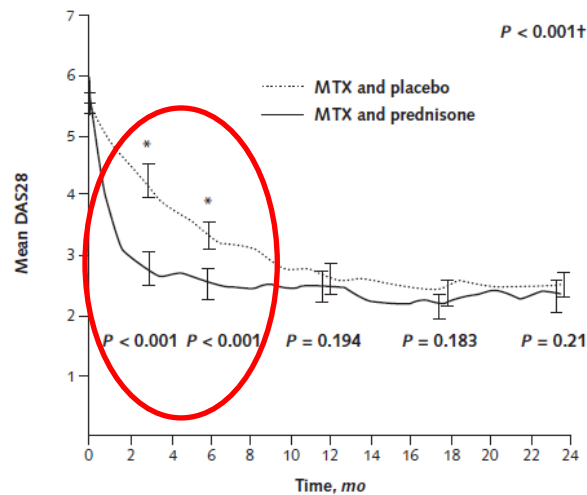
Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis

A Randomized Trial

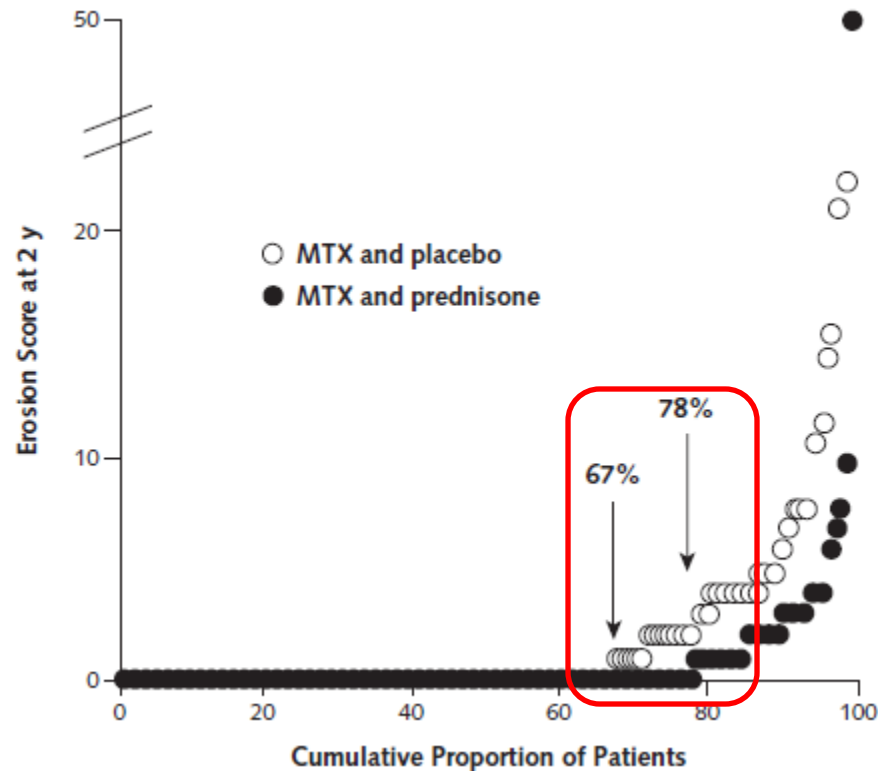
Marije F. Bakker, PhD; Johannes W.G. Jacobs, PhD, MD; Paco M.J. Welsing, PhD; Suzanne M.M. Verstappen, PhD; Janneke Tekstra, PhD, MD; Evelien Ton, MD; Monique A.W. Geurts, MD; Jacobine H. van der Werf, MD; Grietje A. van Albada-Kuipers, MD; Zalima N. Jahangier-de Veen, PhD, MD; Maaïke J. van der Veen, PhD, MD; Catharina M. Verhoef, PhD, MD; Floris P.J.G. Lafeber, PhD; and Johannes W.J. Bijlsma, PhD, MD, on behalf of the Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group*



Οι μικρές δόσεις κορτιζόνης σε συνδυασμό με MTX βελτιώνουν την πρόγνωση της πρώιμης RA



Οι μικρές δόσεις κορτιζόνης σε συνδυασμό με MTX στην πρώιμη RA επιβραδύνουν την ακτινολογική εξέλιξη της



Έναρξη θεραπείας με βιολογικούς παράγοντεςπερισσότερες επιλογές

2013

In patients responding insufficiently to MTX and/or other csDMARD strategies, with or without glucocorticoids, bDMARDs (*TNF inhibitors, abatacept or tocilizumab*, and, under certain circumstances, rituximab) should be commenced with MTX. (9)

2010

Current practice would be to **start a TNF inhibitor**

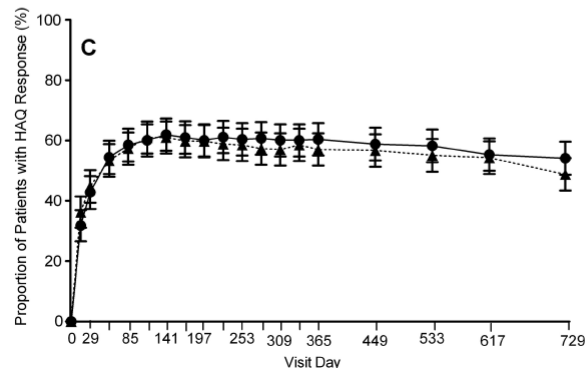
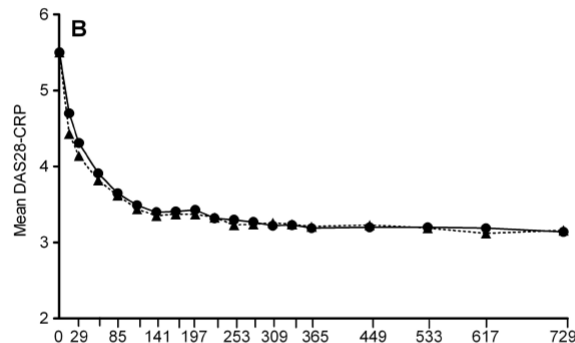
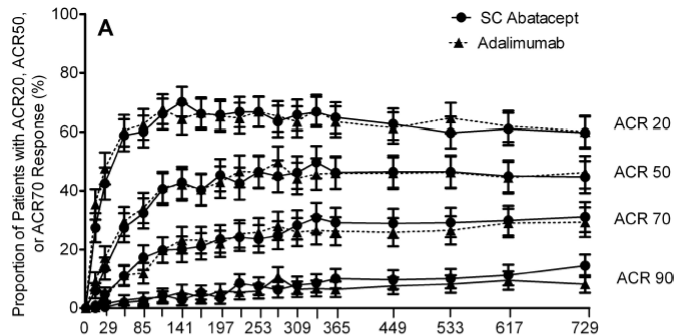
EXTENDED REPORT

Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial

Michael Schiff,¹ Michael E Weinblatt,² Robert Valente,³ Désirée van der Heijde,⁴ Gustavo Citera,⁵ Ayanbola Elegbe,⁶ Michael Maldonado,⁶ Roy Fleischmann⁷

Schiff M, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:86–94. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203843

Adalimumab (40mg/bi-w) – Abatacept (125mg/w sc) Head to head σύγκριση



• ίδια αποτελεσματικότητα

- κλινική έκβαση
- λειτουργικότητα
- ακτινολογική εξέλιξη

• ίδια συχνότητα

- ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ)
- διακοπής θεραπείας λόγω ΑΕ
- σοβαρών λοιμώξεων

Rituximab: πρώτη επιλογή υπό προϋποθέσεις

2013

In patients responding insufficiently to MTX and/or other csDMARD strategies, with or without glucocorticoids, bDMARDs (TNF inhibitors, abatacept or tocilizumab, and, *under certain circumstances, rituximab*) should be commenced with MTX. (9)

- Πρόσφατο ιστορικό λεμφώματος
- Λανθάνουσα φυματίωση, όταν αντενδείκνυται χημειοπροφύλαξη
- Ιστορικό απομυελυνωτικής νόσου
- Πρόσφατο ιστορικό κακοήθειας

1. Tak PP et al. Ann Rheum Dis 2011;70:39–46.

2. Emery P et al. Arthritis Rheum 2006;54:1390–400.

3. Buch MH et al. Ann Rheum Dis 2011;70:909–20.

4. Strangfeld A et al. Arthritis Rheum 2013; (ACR 2013 Abstract online <https://www2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/36584>).

Μονοθεραπεία με βιολογικό παράγοντα: γιατί;

- ❑ **Ανεπιθύμητες ενέργειες των DMARDs**
- ❑ **Τοξικότητα (MTX και ηπατική νόσος, παχυσαρκία, ΣΔ, ήπια νεφρική ανεπάρκεια)**
- ❑ **Αλληλεπίδραση με συγχωρηγούμενα φάρμακα**
 - η SSZ μειώνει τα επίπεδα της δακτυλίτιδας
 - η LFL αυξάνει την δράση της warfarin
- ❑ **Προτίμηση του ασθενούς**


ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ


ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Βιολογικοί παράγοντες με ένδειξη μονοθεραπείας

- ✓ Etanercept (ETN)
- ✓ Adalimumab (ADA)
- ✓ Certolizumab (CZP)
- ✓ Tocilizumab (TCZ)

Ποια είναι η βέλτιστη μονοθεραπεία;

ACT RAY

μονοθεραπεία με TCZ vs TCZ+MTX

(2/ετής διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, φάσης III μελέτη)

556 ασθενείς με ενεργό PA MTX-IR

‘add on or switch to strategy’

1^ο έτος

MTX-IR ασθενείς με
ενεργό PA
DAS28>4,4
≥1 διαβρώσεις
(N=556)

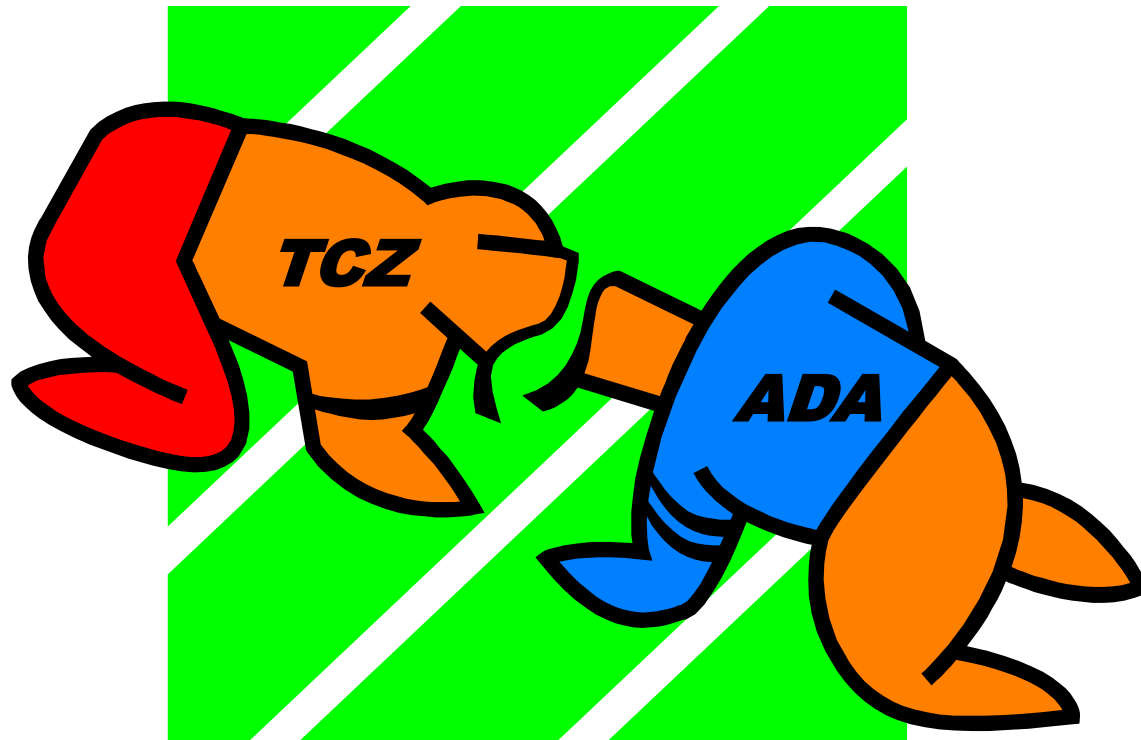
TCZ 8 mg/kg IV q4w
+
MTX

TCZ 8 mg/kg IV q4w
+
placebo

ADACTA

Μελέτη ανωτερότητας

TCZ 8mg/kg/4w IV vs ADA 40mg/bi-w SC

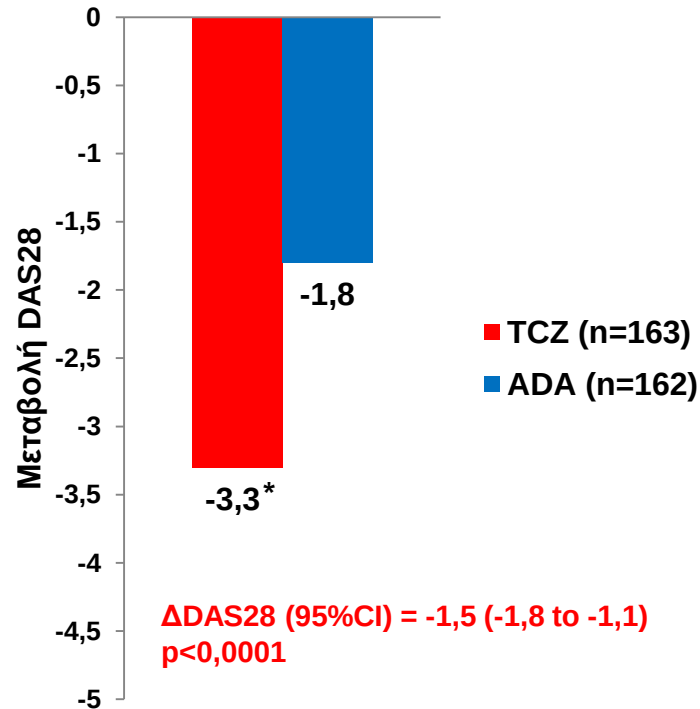


μελέτη ADACTA: μονοθεραπεία με TCZ vs ADA

πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, φάσης 4, μελέτη ανωτερότητας
325 ασθενείς με αντένδειξη ή μη ανοχή στη MTX

Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: Δ DAS28(ESR)

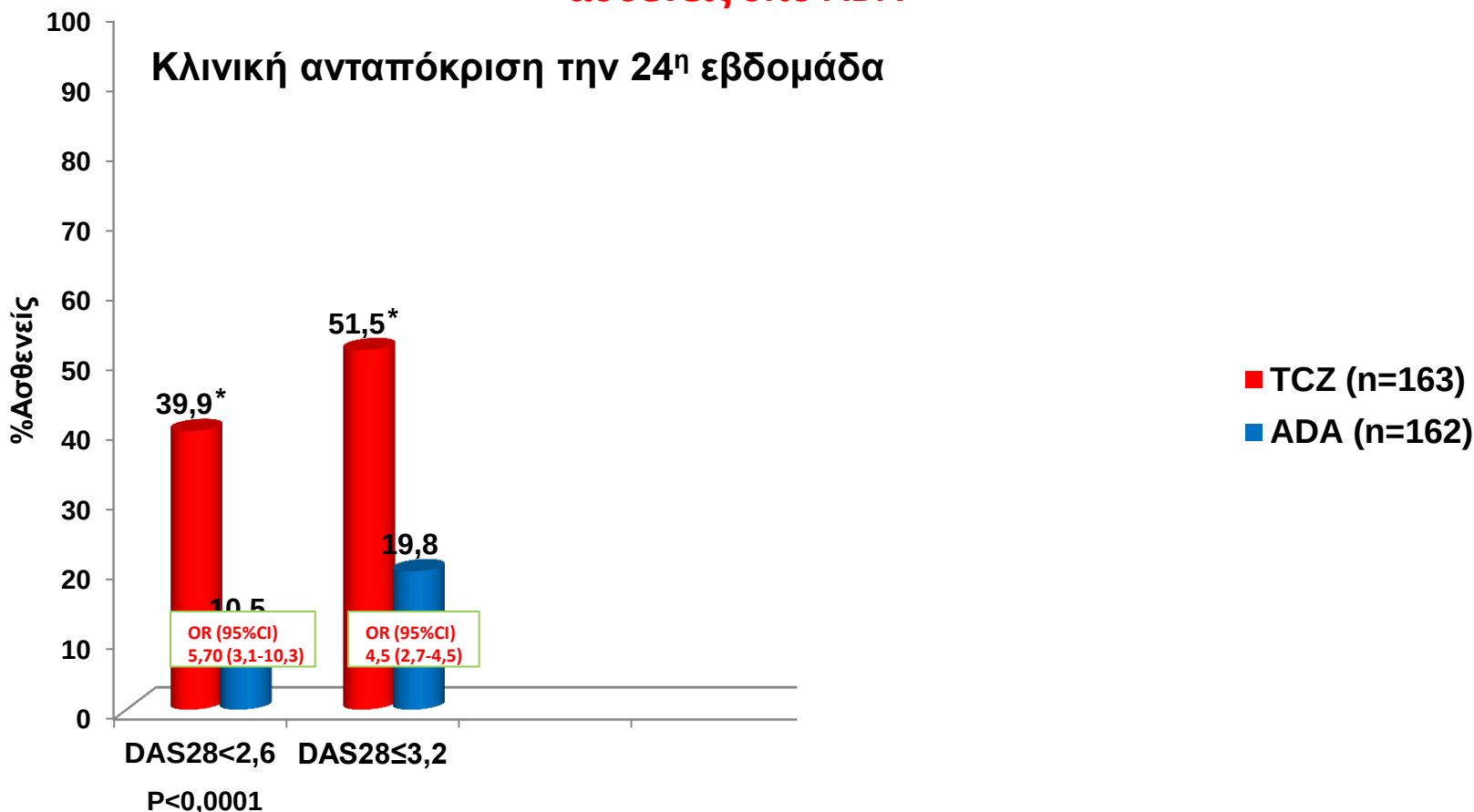
Κλινική απόκριση την 24^η εβδομάδα
(μεταβολή από το σημείο εκκίνησης του DAS28(ESR))



Η μονοθεραπεία με TCZ υπερέχει
της μονοθεραπείας με ADA στη βελτίωση
των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου

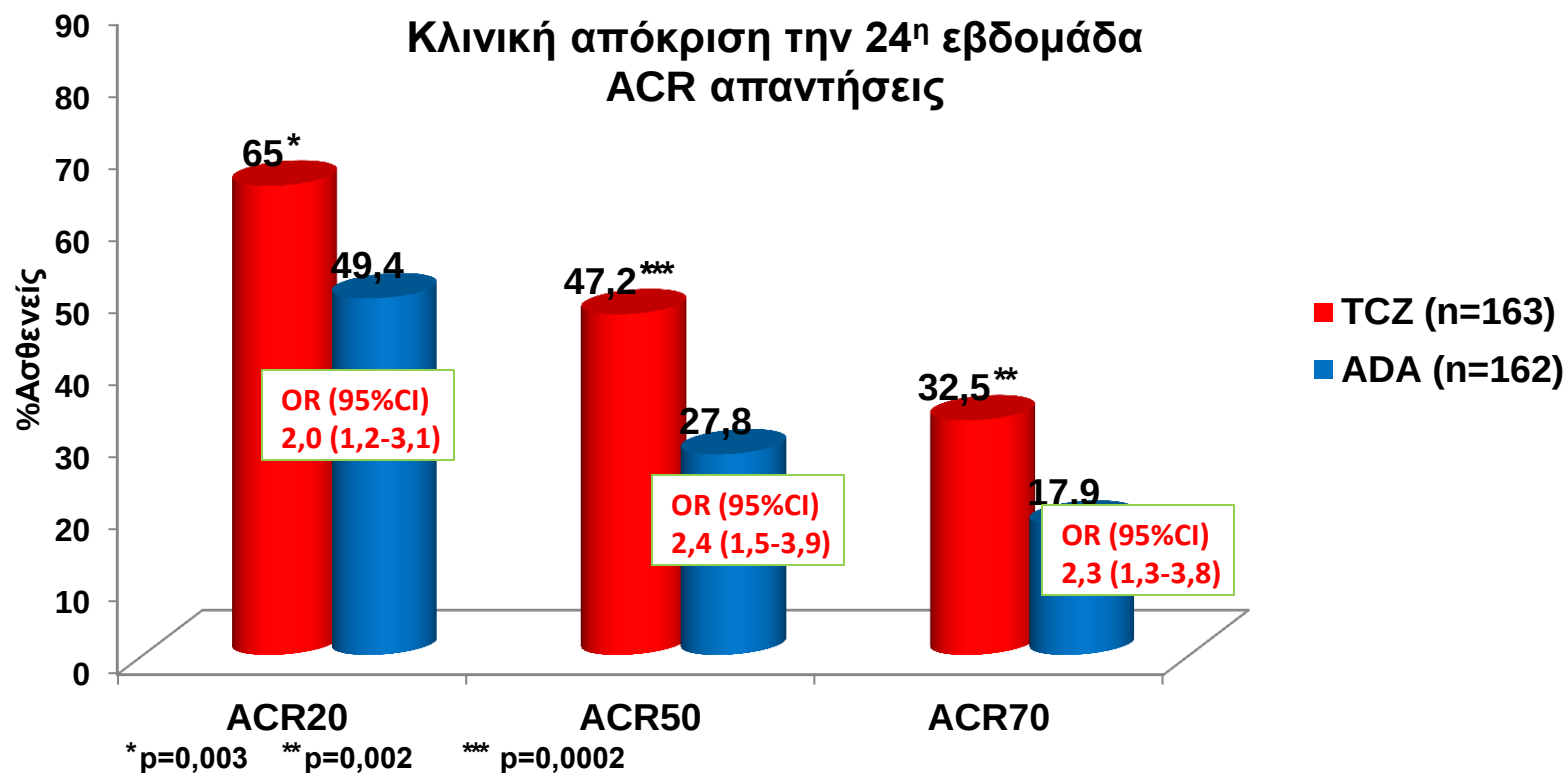
μελέτη ADACTA: μονοθεραπεία με TCZ vs ADA

Οι ασθενείς υπό μονοθεραπεία έχουν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να επιτύχουν ύφεση ή χαμηλή δραστηριότητα σε σχέση με τους ασθενείς υπό ADA



μελέτη ADACTA: μονοθεραπεία με TCZ vs ADA

Η μονοθεραπεία με TCZ υπερέχει
της μονοθεραπείας με ADA στη βελτίωση
των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου



μελέτη ADACTA: μονοθεραπεία με TCZ vs ADA

	TCZ (n=162)	ADA (n=162)
Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Α.Ε.)	%	%
Ασθενείς με μία τουλάχιστον Α.Ε.	82	83
Σοβαρές Α. Ε.	14	13
Σοβαρές λοιμώξεις	4	4

- αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και της LDL , και μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων εμφανίστηκαν και στα δύο σκέλη. Υψηλότερο ποσοστό ασθενών με μη φυσιολογικές τιμές παρατηρήθηκε στο σκέλος του TCZ
- Συνολικά αναφέρθηκαν 2 θάνατοι και οι δύο στο σκέλος του TCZ : ένας αιφνίδιος θάνατος και ένας από υπερδοσολογία ναρκωτικών ουσιών .

Thus, if biological monotherapy must be initiated, *tocilizumab has some supportive evidence*, but taken together, the data strongly support the use of all biological agents in combination with MTX.

bDMARDs πριν τα csDMARDs;;;

2010

DMARD-naïve patients with poor prognostic markers **might** be considered for combination therapy of MTX plus a biological

2013

With the current decision, the use of bDMARDs before trying a csDMARD approach is ***even more strongly discouraged*** than signified by the 2010 recommendation.

Γιατί όχι;

- **T2T**

επί αποτυχίας ικανοποίησης του στόχου ο ασθενής θα πάρει bDMARs σε 6 μήνες

- Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν ότι παρατηρείται ίδια κλινική βελτίωση και με τις δύο στρατηγικές

- ✓ HIT HARD
- ✓ Best (5 έτη)
- ✓ IMPROVED

.....Nevertheless, there may still be an *exceptional* patient in whom the use of a bDMARD in combination with MTX as the first DMARD strategy is considered appropriate

Είναι εφικτή η διακοπή των bDMARDs; “biologic treatment holiday”

If a patient is in *persistent remission* after having *tapered glucocorticoids*, one can consider tapering bDMARDs, especially if this treatment is *combined with a csDMARD*. (12)

Μείωση της δόσης των bDMARDs

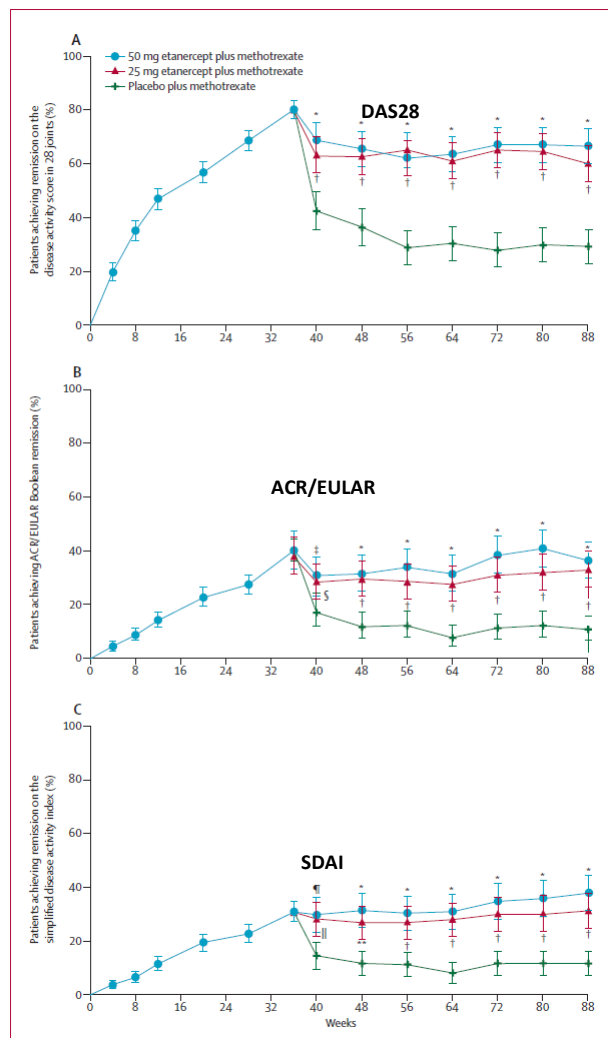
1. Μακροχρόνια ύφεση: 6-12 μήνες
2. Θεραπεία συνδυασμού με csDMARDs
3. Μείωση της δόσης των GCs

Διακοπή bDMARDs

MTX-IR				MTX-naïve		MTX-early naïve	
διακοπή		μείωση		διακοπή		διακοπή	
RRR	INF	RPESERVE	ETN	TNF20	INF	EMPIRE	ETN
HONOR	ADA			Best	INF		
CERTAIN	CTZ			OPTIMA	ADA		
ORION	ABA			HIT HARD	ADA		
DREAM	TCZ			IDEA	INF		
				PRIZE	ETN		

Διακοπή bDMARDs στην εγκατεστημένη ΡΑ

PRESERVE STUDY (MTX-IR)



* $p < 0,0001$ ETN 50mg+MTX vs MTX
† $p < 0,0001$ ETN 25mg +MTX vs MTX

- υψηλό ποσοστό εξάρσεων μετά την διακοπή των bDMARDs
- εφικτός στόχος: μείωση της δόσης του bDMARDs

1. Tanaka Y et al. Clin Exp Rheumatol 2013; (in press).
2. Kavanaugh A. Clin Exp Rheumatol 2013;(in press).
3. Tanaka Y et al. Ann Rheum Dis 2010;69:1286–91.
4. Chatzidionysiou K et al. Arthritis Rheum 2012;64(Suppl):S336.
5. Smolen JS et al. Lancet 2013;381:918–29.

Διακοπή bDMARDs στην πρόσφατης έναρξης RA μελέτη HIT HARD

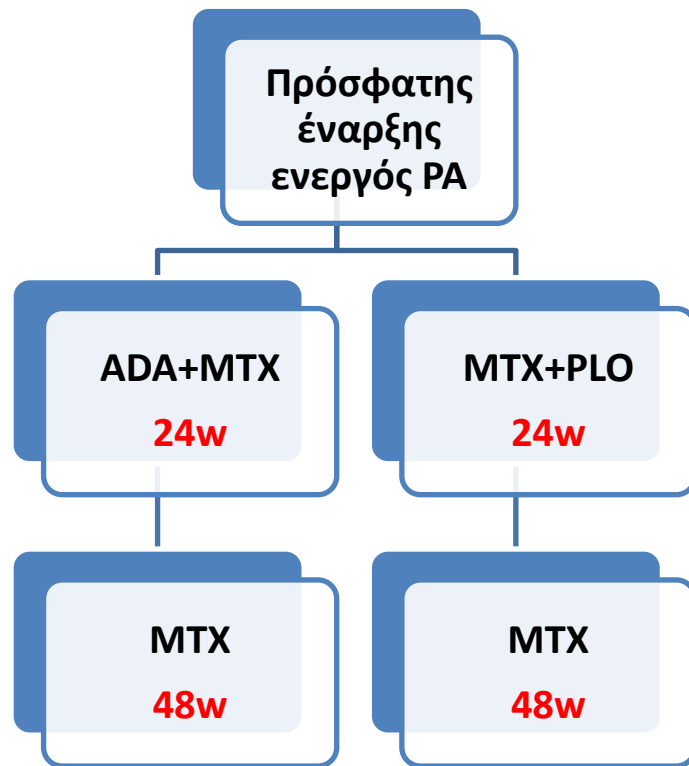
Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for **24 weeks** followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study

Jacqueline Detert,¹ Hans Bastian,¹ Joachim Listing,² Anja Weiß,² Siegfried Wassenberg,³ Anke Liebhaber,⁴ Karin Rockwitz,⁵ Rieke Alten,⁶ Klaus Krüger,⁷ Rolf Rau,⁸ Christina Simon,¹ Eva Gremmelsbacher,¹ Tanja Braun,¹ Bettina Marsmann,¹ Vera Höhne-Zimmer,¹ Karl Egerer,^{1,9} Frank Buttgereit,¹ Gerd-R Burmester¹

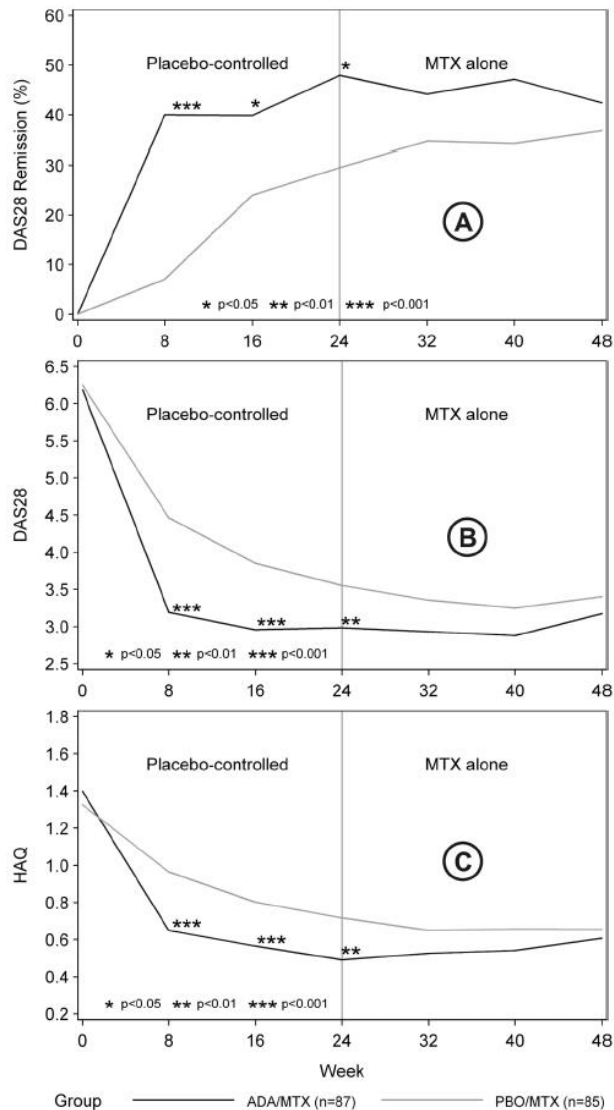
Διακοπή bDMARDs στην πρόσφατης έναρξης RA μελέτη HIT HARD



Detert J, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

μελέτη HIT HARD

πρωτεύων τελικός στόχος: μείωση DAS28



ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ

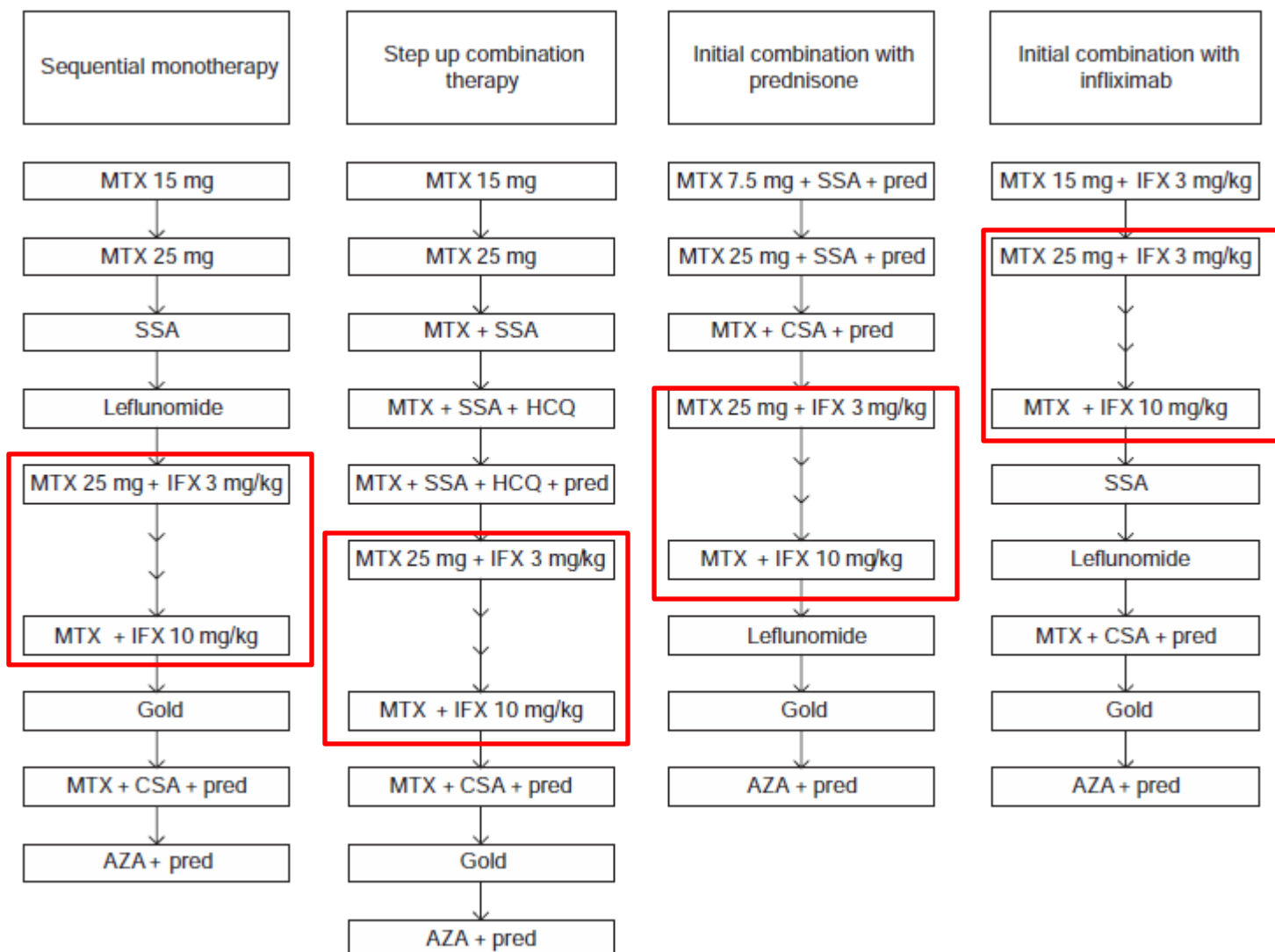
- Μεγαλύτερη κλινική βελτίωση στην ομάδα του ADA

ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΣΗ

- Δεν διατηρείται μετά την διακοπή του

Διακοπή bDMARDs στην πρόσφατης έναρξης RA

Best study: T2T(DAS28 $\leq$ 2,4)



Διακοπή bDMARDs στην πρόσφατης έναρξης RA

Best study: T2T (DAS28 $\leq$ 2,4)

Μετά 5 έτη

➤ ύφεση (DAS28 $<$ 1,6): 48%

➤ ύφεση ελεύθερη INF: 14%

Best study: Διακοπή INF				
ομάδες	Ασθενείς (N)	Διακοπή INF % (n)	Ελεύθεροι INF t=2έτη %(n)	Επαναχορήγηση INF *
1-3	109	25 (27)	32 (9/27)	59 (16/27)
4	120	64 (77)	53 (41/77)	44 (34/77)

* επάνοδος σε χαμηλή δραστηριότητα νόσου
DAS28 $\leq$ 2,4

Είναι εφικτή η διακοπή των bDMARDs; “biologic treatment holiday”

Διακοπή bDMARDs

- **Εγκατεστημένη νόσος (MTX-IR)**
 - δυνατή η διακοπή για μερικούς ασθενείς (Ιάπωνες)
 - επιτυχής η μείωση της δόσης
- **πρώιμη νόσος (MTX-naïve)**
 - 60-70% των ασθενών που βρίσκονται σε μακροχρόνια ύφεση

Είναι εφικτή η διακοπή των csDMARDs;

Table I. Relative risk of a disease flare in individuals continuing DMARDs compared to those in whom DMARDs were withdrawn.

Study	Year	DMARDs	Patients	Relative risk
Ahern <i>et al.</i> (11)	1984	Penicillamine	38	0.13 (0.04, 0.50)
De Silva and Hazleman (12)	1981	Azathioprine	32	0.11 (0.02, 0.73)
Gotzsche <i>et al.</i> (13)	1996	Mixed	112	0.25 (0.13, 0.49)
Kremer <i>et al.</i> (14)	1987	Methotrexate	10	0.27 (0.07, 1.11)
ten Wolde <i>et al.</i> (15)	1996	Mixed	285	0.57 (0.39, 0.84)
Van der Leeden <i>et al.</i> (16)	1986	Gold	24	1.18 (0.08, 16.8)
Overall			501	0.31 (0.16, 0.57)

O'MAHONY R *et al.* *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1823-6.

Διακοπή DMARDs σε ασθενείς με ΡΑ σε ύφεση		
	DMARDs+	DMARDs-
Εξάρσεις (%)	17	46

I.C.Scott *et al* *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl. 78): S4-S8.

Είναι εφικτή η μείωση των csDMARDs στις θεραπείες συνδυασμού (step down);

Εγκατεστημένη PA		Πρώιμη PA	
COBRA	MTX+SSZ+GCs → SSZ	CLEGG DO (1997)	MTX+HCQ → HCQ
FIN-RACo	MTX+SSZ+HCQ+GCs → SSZ+HCQ		
		Best	

- Η “step down” θεραπεία με csDMARDs είναι αποτελεσματική
- Στην πρώιμη PA η ύφεση διατηρείται μακροχρόνια

BOERS M *et al.*: *Lancet* 1997; 350: 309-18.

MOTTONEN T *et al.*: *FIN-RACo trial group. Lancet* 1999; 353: 1568- 73.

KLARENBECK N *et al.*: *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 315-9.

CLEGG DO *et al.*: *J Rheumatol* 1997; 24: 1896-902.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Ferdinand C Breedveld,⁵ Maya Buch,^{6,7} Gerd Burmester,^{8,9} Maxime Dougados,¹⁰ Paul Emery,^{6,7} Cécile Gaujoux-Viala,¹¹ Laure Gossec,¹² Jackie Nam,^{6,7} Sofia Ramiro,^{13,14} Kevin Winthrop,¹⁵ Maarten de Wit,¹⁶ Daniel Aletaha,¹ Neil Betteridge,¹⁶ Johannes W J Bijlsma,¹⁷ Maarten Boers,¹⁸ Frank Buttgerit,^{8,9} Bernard Combe,¹⁹ Maurizio Cutolo,²⁰ Nemanja Damjanov,²¹ Johanna M W Hazes,²² Marios Kouloumas,¹⁶ Tore K Kvien,²³ Xavier Mariette,²⁴ Karel Pavelka,²⁵ Piet L C M van Riel,²⁶ Andrea Rubbert-Roth,²⁷ Marieke Scholte-Voshaar,¹⁶ David L Scott,²⁸ Tuulikki Sokka-Isler,^{29,30} John B Wong,³¹ Désirée van der Heijde⁵

Επιλογές στο πλαίσιο των κατευθυντηρίων οδηγιών 2013. Τι νεώτερο;

- **T2T**
- **MTX**
- ✓ Βάση της θεραπευτικής μας στρατηγικής
- ✓ Υψηλές δόσεις σε σύντομο διάστημα
- **Συνδυασμός csDMARDs: επί αποτυχίας MTX**
- ✓ Αποτελεσματικότερος MTX
- ✓ Εφάμιλος bDMARDs σε ορισμένες περιπτώσεις
- **Μικρές δόσεις κορτικοειδών**
- ✓ Γέφυρα
- ✓ Επιβράδυνση ακτινολογικών βλαβών
- **Έναρξη bDMARDs: TNF α h, TCZ, ABA**
- **Μονοθεραπεία bDMARDs: TCZ**
- **διακοπή ή μείωση δόσης csDMARDs και bDMARDs: πρόσφατης έναρξης RA σε μακροχρόνια ύφεση;**

Table 1 2013 Update of the EULAR recommendations (the table of 2010 recommendations can be seen in the online supplement or the original publication)

Overarching principles

- A. Treatment of RA patients should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist
- B. Rheumatologists are the specialists who should primarily care for RA patients
- C. RA incurs high individual, societal and medical costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist

Κοινή απόφαση =μεγαλύτερη συμμόρφωση

The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease.

William Osler