



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΥ
με διεθνή συμμετοχή

SCIENTIFIC CONFERENCE
ON THE MUSCULOSKELETAL HEALTH

3-6 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2024 Ξενοδοχείο Du Lac, ΙΩΑΝΝΙΝΑ



Δεδομένα από τη μείωση/διακοπή των φαρμάκων σε ασθενείς με ύφεση

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Ελένη Καμπυλαυκά, MD, PhD

Ρευματολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Ιατρικού Αθηνών

Περίγραμμα Ομιλίας

- Pros & Cons
- Treat to target & Συστάσεις EULAR
- Μπορούμε πάντα να διακόψουμε τα κορτικοστεροειδή?
- Tapering cDMARDs vs. bDMARDs
- Μείωση Δόσης vs. Πλήρης Διακοπή
- Ανταπόκριση σε επανέναρξη
- Βιοδείκτες που προβλέπουν έξαρση vs. Διατήρηση της ύφεσης

Pros & Cons

Πλεονεκτήματα

Μείωση ρίσκου παρενεργειών

Μείωση ψυχικού βάρους
ασθενούς

Μείωση κόστους

Μειονεκτήματα

Αυξημένος κίνδυνος εξάρσεων

Κίνδυνος μόνιμης εξάρσης →
Αλλαγή αγωγής

Αυξημένος κίνδυνος
ακτινολογικής εξέλιξης

Treat to Target (T2T) στην RA

- Τουλάχιστον 50% βελτίωση στους 3 μήνες
- Επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης σε πρώιμη RA ή LDA σε μακροχρόνια εγκατεστημένη RA στους 6 μήνες αγωγής
- ✓ Ύφεση (2022 ACR/EULAR) → SJC, TJC, CRP (mg/dl) ≤ 1 , PtGA ≤ 2 ή SDAI ≤ 3.3 ή CDAI ≤ 2.8
- ✓ LDA → e.g. SDAI < 11 , CDAI < 10 , DAS28-ESR ≤ 3.2
- ✓ Παρατεταμένη Ύφεση → με βάση τα κριτήρια Boolean (2022 update) για τουλάχιστον 6 μήνες

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

Recommendations					
1.	Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made.	1a	A	9.9±0.2	100
2.	Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient.				100
3.	Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted.	2b	B	9.5±0.7	98
4.	MTX should be part of the first treatment strategy.	1a	A	9.6±0.8	96
5.	In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy.	1a	A	9.1±1.2	94
6.	Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered and discontinued as rapidly as clinically feasible.				
7.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered.	5	D	8.6±1.4	83
8.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, a bDMARD should be added; JAK-inhibitors may be considered, but pertinent risk factors* must be taken into account.	Efficacy: 1a; Safety: 1b	Efficacy: A; Safety: B	9.1±1.1	92
9.	bDMARDs and tsDMARDs* should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs* may have some advantages compared with other bDMARDs.	Efficacy: 1a	Efficacy: A	9.2±0.9	96
10.	If a bDMARD or tsDMARD* has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD** should be considered; if one TNF or IL-6 receptor inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF-/ IL-6R-inhibitor**.	Efficacy: 1a/*5/**3; safety: 1b	Efficacy: A/*D; Safety: B; IL- 6R-inhibition: C	9.3±0.8	98
11.	After glucocorticoids have been discontinued and a patient is in sustained remission, dose reduction of DMARDs (bDMARDs/tsDMARDs* and/or csDMARDs) may be considered. LoA 9.3±1.1.			9.3±1.1	89



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

Σημαντικές Επισημάνσεις

- Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να έχουν διακοπεί πλήρως προτού γίνει προσπάθεια tapering
- Ο ασθενής θα πρέπει να είναι σε παρατεταμένη ύφεση (>6 μήνες) ώστε να συζητηθεί το ενδεχόμενο tapering
- Δεν έχει φανεί διαφορά στην αποτελεσματικότητα του tapering, εάν μειώνονται πρώτα τα cDMARD ή τα bDMARD
- Η πλήρης διακοπή συνδέεται με περισσότερες εξάρσεις και δεν συνιστάται
- Οι περισσότεροι αλλά όχι όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση νόσου μετά από tapering καταφέρνουν να ξαναμπούν σε ύφεση

Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial

Gerd R Burmester*, Frank Buttgerit*, Corrado Bernasconi, Jose M Álvaro-Gracia, Nidia Castro, Maxime Dougados, Cem Gabay, Jacob M van Laar, Jan Michael Nebesky, Attila Pethoe-Schramm, Carlo Salvarani, Marc Y Donath, Markus R John, on behalf of the SEMIRA collaborators

✓ DAS28-ESR change (BL to w24) → 0.54 (95% CI 0.35–0.73) with tapered prednisone **vs.** –0.08 (–0.27 to 0.12) with continued prednisone (difference 0.61 [0.35–0.88]; $p < 0.0001$)

✓ Successful treatment (LDA at week 24 + absence of flare for 24 weeks + no confirmed adrenal insufficiency) → 99 (77%) patients in the continued-prednisone group **vs.** 85 (65%) patients in the tapered-prednisone group (relative risk 0.83; 95% CI 0.71–0.97)

✓ No important AE differences

A minimum of 226 patients had to meet the criteria and would be randomly assigned 1:1 to the 24-week double-blind treatment groups

	Prednisone dose, mg per day					
Continued prednisone	5	5	5	5	5	5
Tapered prednisone	4	3	2	1	0	0
	Weeks 0–4	4–8	8–12	12–16	16–20	20–24

- Tocilizumab and csDMARDs (if any) maintained at stable doses throughout the 24-week period
- Patients who had a rheumatoid arthritis flare† were treated with a 2-week course of prednisone 5 mg per day, while blinded treatment was continued. Flare rescue treatment was extended for a second 2-week course if the patient was still flaring after completing the first course. Patients were withdrawn if still flaring after 4 sequential weeks of flare treatment.

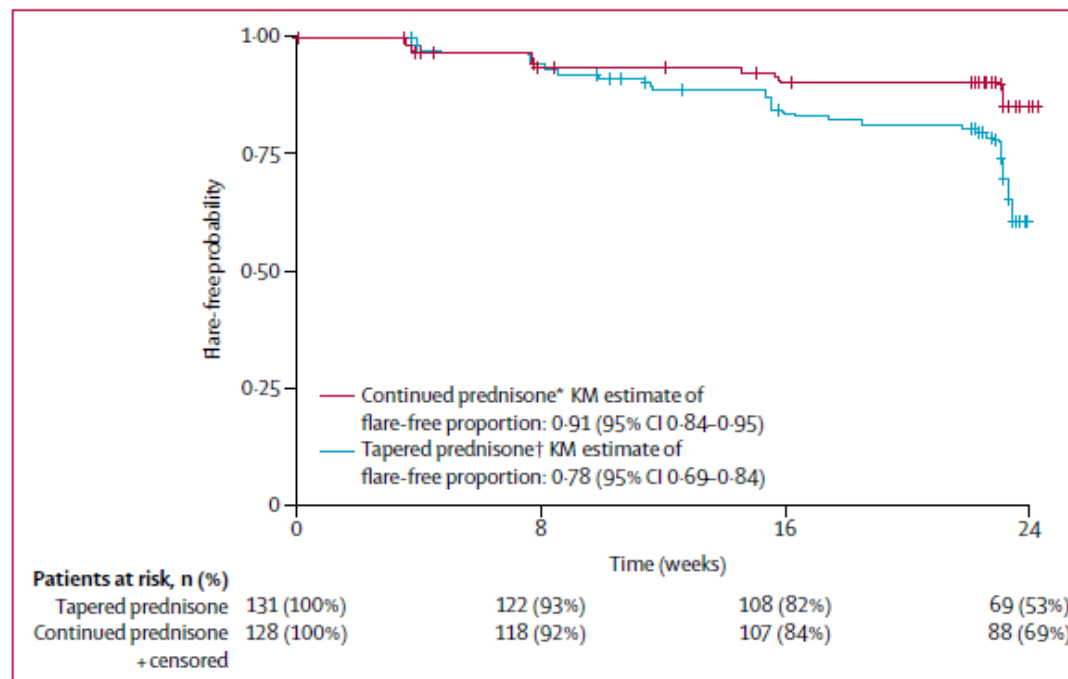


Figure 3: Time to rheumatoid arthritis flare
 KM=Kaplan-Meier. *14 events (11%) and 114 censored (89%). †34 events (26%) and 97 censored (74%).

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

Σημαντικές Επισημάνσεις

- Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να έχουν διακοπεί πλήρως προτού γίνει προσπάθεια tapering
- Ο ασθενής θα πρέπει να είναι σε παρατεταμένη ύφεση (>6 μήνες) ώστε να συζητηθεί το ενδεχόμενο tapering
- Δεν έχει φανεί διαφορά στην αποτελεσματικότητα του tapering, εάν μειώνονται πρώτα τα cDMARD ή τα bDMARD
- Η πλήρης διακοπή συνδέεται με περισσότερες εξάρσεις και δεν συνιστάται
- Οι περισσότεροι αλλά όχι όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση νόσου μετά από tapering καταφέρνουν να ξαναμπούν σε ύφεση



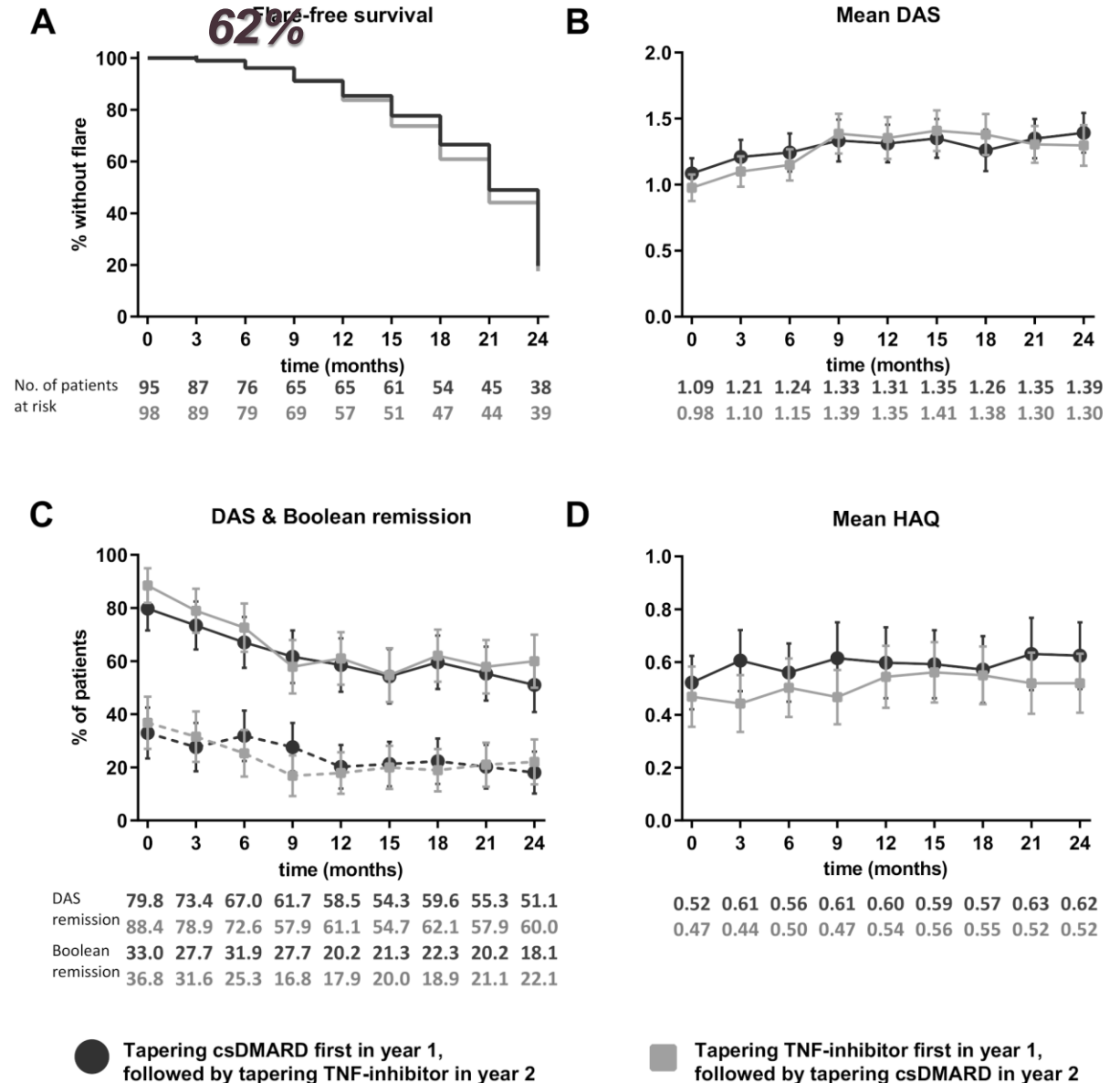
Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial

Elise van Mulligen ¹, Angelique E Weel ^{1,2,3}, J M Hazes ¹, Annette van der Helm-van Mil ^{1,4}, Pascal Hendrik Pieter de Jong ¹

- ✓ RA pts under csDMARD + TNF-inhibitor and well-controlled disease (DAS ≤2.4 + SJC ≤1) for at least 3 months
- ✓ Gradual tapering of the csDMARD (1st year) followed by the TNF-inhibitor (2nd), or vice versa
- ✓ **Primary outcome** → proportion of patients with a disease flare within 2yr FU

➤ csDMARD group DFR > TNF group (21% vs 10% (*p*=0.07))

Cumulative flare rate (24m) → 61% vs. 62%





Two-year cost effectiveness between two gradual tapering strategies in rheumatoid arthritis: cost-utility analysis of the TARA trial

Elise van Mulligen ¹, Angelique E Weel ^{1,2,3}, Tjallingius Martijn Kuijper ², N H A M Denissen ⁴, Andreas H Gerards ⁵, Mike H de Jager ⁶, Wai-Kwan Lam-Tse ⁵, J M Hazes ¹, Annette van der Helm-van Mil ^{1,7}, Pascal Hendrik Pieter de Jong ¹, Jolanda J Luime ¹

Table 4 Total costs and quality-adjusted life years (QALYs) over the 2-year follow-up period

	Tapering csDMARD first	Tapering TNF-inhibitor first
Total costs	€38 833 (€39 616)	€39 442 (€47 271)
Total healthcare costs*	€22 484 (€8069)	€13 616 (€9162)
Medication*	€19 858 (€7343)	€10 648 (€8642)
Medical consumption	€2297 (€1684)	€2393 (€1775)
Hospitalisation	€330 (€1319)	€575 (€2305)
Total productivity costs	€16 349 (€38 277)	€25 826 (€46 289)
Absenteeism	€17 581 (€39 576)	€23 577 (€45 382)
Presenteeism	€3290 (€9952)	€4777 (€14 620)
QALYs (EQ-5D, AUC), mean (SD)	1.64 (0.22)	1.65 (0.22)

All values are indicated as mean (SD).

*p<0.0001 (linear regression adjusted for stratified randomisation).


AUC, area under the curve; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; EQ-5D, EuroQol questionnaire with 5 dimensions; ; TNF, tumour necrosis factor.

Total costs (SD) → €38 833 (€39 616) for tapering csDMARDs first vs. €39 442 (€47 271) for tapering the TNF-inhibitor first. (p=0.88)



Supplement Paper

A real-world 2-year prospective study of medication tapering in patients with well-controlled rheumatoid arthritis within the rheumatoid arthritis medication tapering (RHEUMTAP) cohort

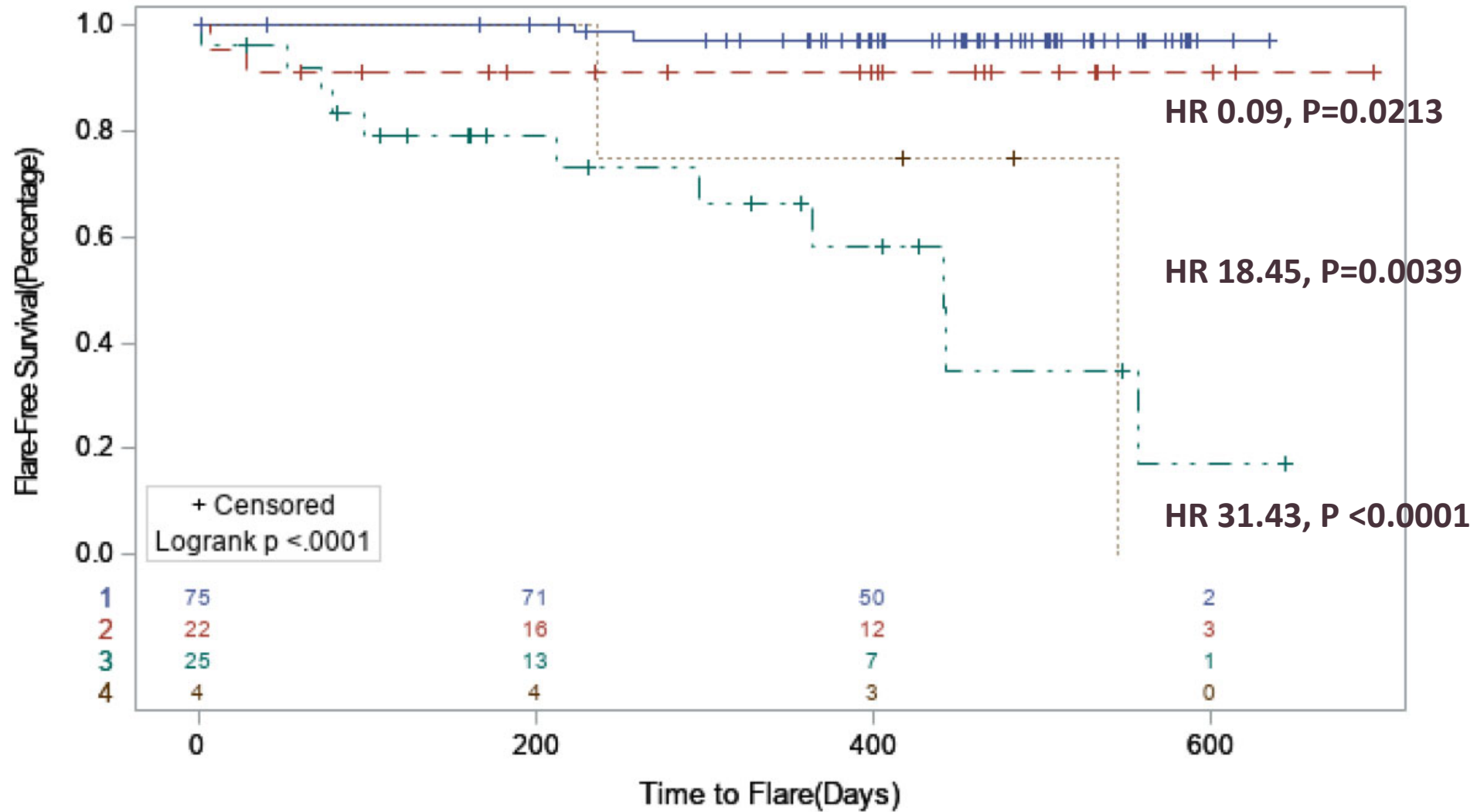
Mohamed Tageldin¹, Nicole Wilson², Yue Yin³, Tarun S. Sharma ^{1,*}

- ✓ Προοπτική μελέτη – RA ασθενείς σε παρατεταμένη ύφεση ή LDA, υπό σταθερή αγωγή bDMARD/tsDMARDs +/- csDMARDs για τουλάχιστον 6 μήνες
- ✓ Αξιολόγηση εξάρσεων → όχι tapering vs. bDMARD/tsDMARD taper vs. csDMARD taper vs. both csDMARD + bDMARD/tsDMARD taper

Results:

- 131 ασθενείς → 52 υπέστησαν tapering
- Έξαρση → 15 ασθενείς σε vs. 2 σε σταθερή δόση
- **Οι ασθενείς σε tapering είχαν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα έξαρσης vs. Σε σταθερή δόση (HR 10.43, 95% CI 2.98–36.53, P=0.0002)**

Kaplan-Meier Plot
With Number of Subjects at Risk



Group

1: No taper 2: csDMARD taper

3: bDMARD/tsDMARD taper 4: Both taper

TNF + Μεθοτρεξάτη & Tapering

➤ **SEAM-RA study** → ασθενείς σε σταθερή ύφεση υπό ETN + MTX διέκοψαν είτε το etanercept (N=101) είτε την μεθοτρεξάτη (N=101) ή παρέμειναν στην αρχική αγωγή (N=51)

Οι ασθενείς που διέκοψαν το ETN είχαν αυξημένο κίνδυνο απώλειας SDAI ύφεσης (71% vs. 50%, $p < 0.01$)

Curtis et al, Arthritis Rheumatol 2020

➤ **20TNF, OPTIMA, HIT HARD Studies** → TNF + MTX, ακολουθούμενη από διακοπή του TNF

Μεγάλα ποσοστά ασθενών (>80%) διατήρησαν ύφεση, παρά τη διακοπή του TNF

Quinn et al, Arthritis Rheum 2005; Smolen, Lancet 2014; Detert, Ann Rheum Dis 2013

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

Σημαντικές Επισημάνσεις

- Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να έχουν διακοπεί πλήρως προτού γίνει προσπάθεια tapering
- Ο ασθενής θα πρέπει να είναι σε παρατεταμένη ύφεση (>6 μήνες) ώστε να συζητηθεί το ενδεχόμενο tapering
- Δεν έχει φανεί διαφορά στην αποτελεσματικότητα του tapering, εάν μειώνονται πρώτα τα cDMARD ή τα bDMARD
- Η πλήρης διακοπή συνδέεται με περισσότερες εξάρσεις και δεν συνιστάται
- Οι περισσότεροι αλλά όχι όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση νόσου μετά από tapering καταφέρνουν να ξαναμπούν σε ύφεση

Treatment tapering and stopping in patients with rheumatoid arthritis in stable remission (RETRO): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

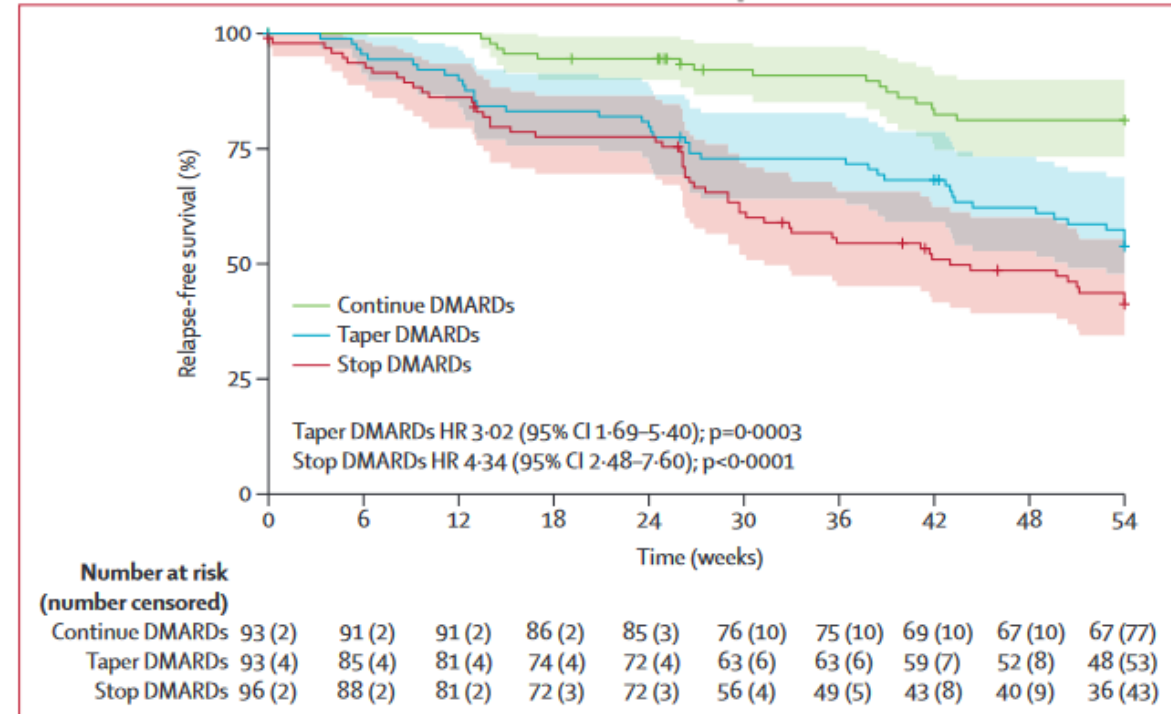


Koray Tascilar*, Melanie Hagen*, Arnd Kleyer, David Simon, Michaela Reiser, Axel J Hueber, Bernhard Manger, Matthias Englbrecht, Stephanie Finzel, Hans-Peter Tony, Florian Schuch, Stefan Kleinert, Joerg Wendler, Monika Ronneberger, Camille P Figueiredo, Jayme F Cobra, Martin Feuchtenberger, Martin Fleck, Karin Manger, Wolfgang Ochs, Matthias Schmitt-Haendle, Hanns-Martin Lorenz, Hubert Nuesslein, Rieke Alten, Klaus Kruger, Joerg Henes, Georg Schett, Juergen Rech

Lancet Rheumatol 2021

- ✓ Multicenter RCT → RA (>12months) with sustained remission (DAS 28 < 2.6) for >6 months
- ✓ Primary endpoint → proportion of patients in sustained DAS28-ESR remission without relapse at 12 months
- Remission → 81.2% (continue group) vs. 58.6% (taper group) vs. 43.3% (stop group) ($p=0.0005$)
- sAEs → 11% (continue group) vs. 8% (taper group) vs. 14% (stop group) (NS)

Stratification 1:1:1 → stable dose: 50% reduction: 50% reduction & stop

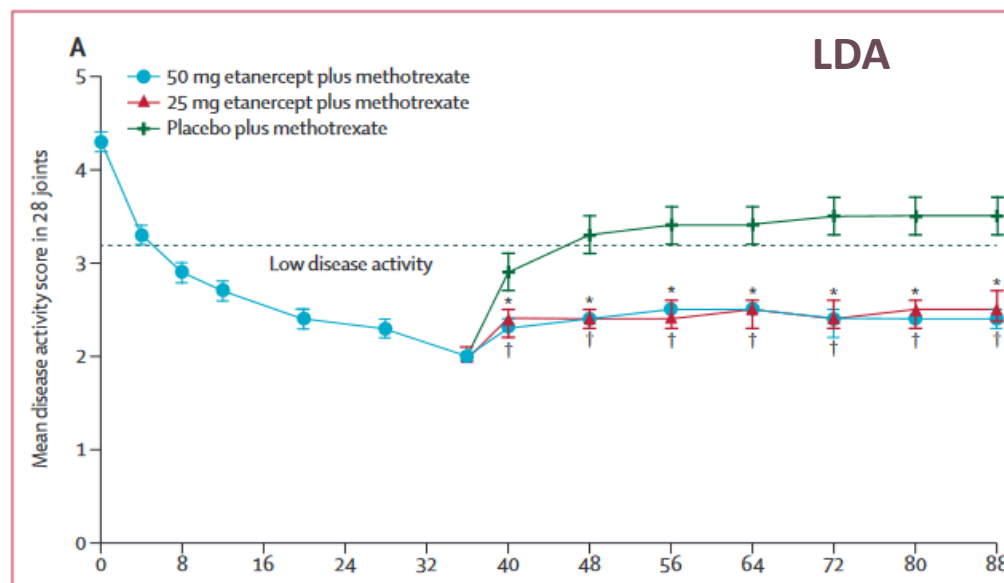
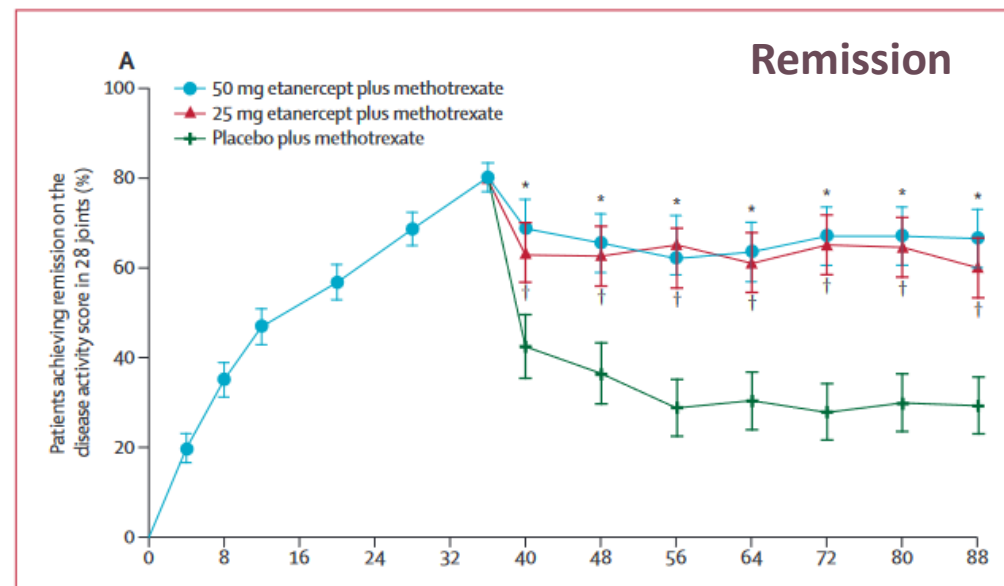


Ⓜ Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial





Josef S Smolen, Peter Nash, Patrick Durez, Stephen Hall, Elena Ilivanova, Fedra Irazoque-Palazuelos, Pedro Miranda, Min-Chan Park, Karel Pavelka, Ronald Pedersen, Annette Szumski, Constance Hammond, Andrew S Koenig, Bonnie Vlahos
Lancet Rheumatol 2013

- ✓ Multicenter RCT → moderate RA with MTX > 8 weeks
- ✓ Add on etanercept 50 mg for 52 weeks → sustained LDA
- ✓ Randomization 50mg ETN - 25mg ETN - stop ETN for 52 weeks
- ✓ Primary endpoint → the proportion of patients with low disease activity at week 88

➤ **LDA → 82.6% of the 50mg ETN group and 79.1% of the 25 mg ETN group vs. 42.6% of placebo ($p < 0.0001$ for both comparisons)**







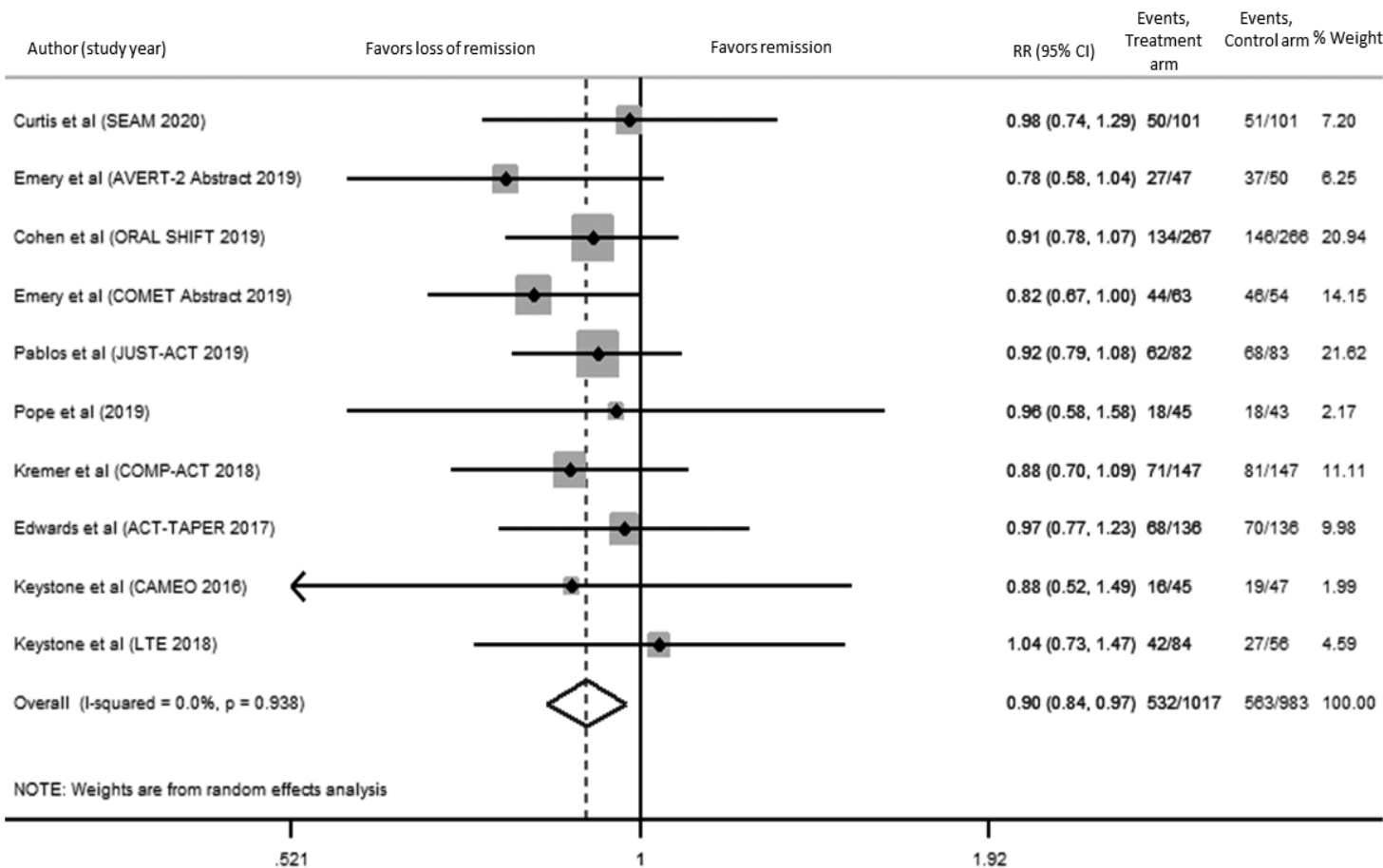
Can Patients With Controlled Rheumatoid Arthritis Taper Methotrexate From Targeted Therapy and Sustain Remission? A Systematic Review and Metaanalysis

Charis F. Meng¹ , Diviya A. Rajesh², Deanna P. Jannat-Khah³ , Bridget Jivanelli⁴ ,
and Vivian P. Bykerk¹ 

- ✓ Συμμετοχή μελετών με μείωση DMARDs
- ✓ Λήψη bDMARDs/ tDMARDs
 - Όλες οι κατηγορίες bDMARDs (ie, abatacept [ABA], certolizumab pegol [CZP], etanercept [ETN], golimumab, infliximab [IFX], rituximab [RTX], tocilizumab [TCZ], sarilumab)
 - JAKi (ie, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)
- ✓ Πάντα σε συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη
- ✓ Αξιολόγηση % ασθενών σε ύφεση μετά τη μείωση & διακοπή της μεθοτρεξάτης

Can Patients With Controlled Rheumatoid Arthritis Taper Methotrexate From Targeted Therapy and Sustain Remission? A Systematic Review and Metaanalysis

Charis F. Meng¹ , Diviya A. Rajesh², Deanna P. Jannat-Khah³ , Bridget Jivanelli⁴ ,
 and Vivian P. Bykerk¹ 



✓ **Ακτινολογικά ευρήματα**
 σε 2 RCTs και 1 μελέτη
 παρατήρησης →
 Ακτινολογική εξέλιξη
 χωρίς σημαντική
 διαφορά

EXTENDED REPORT

Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis

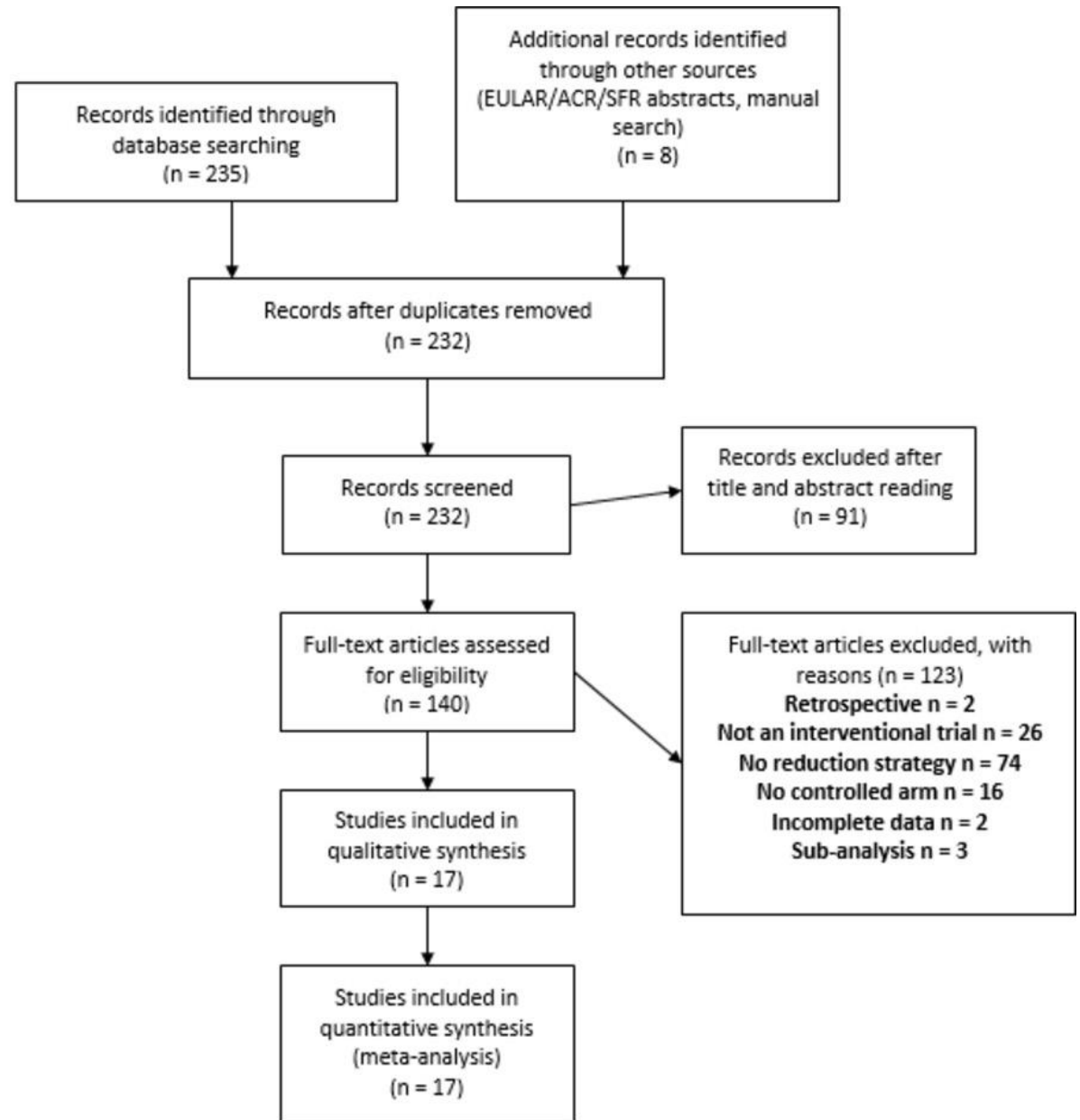
Sophie Henaux,^{1,2} Adeline Ruysen-Witrand,^{1,2,3} Alain Cantagrel,^{1,2,4}
Thomas Barnetche,⁵ Bruno Fautrel,⁶ Nathalie Filippi,⁷ Cédric Lukas,⁷ Bernd Raffeiner,⁸
Maurizio Rossini,⁹ Yannick Degboé,^{1,2,4} Arnaud Constantin^{1,2,4}

Identification

Screening

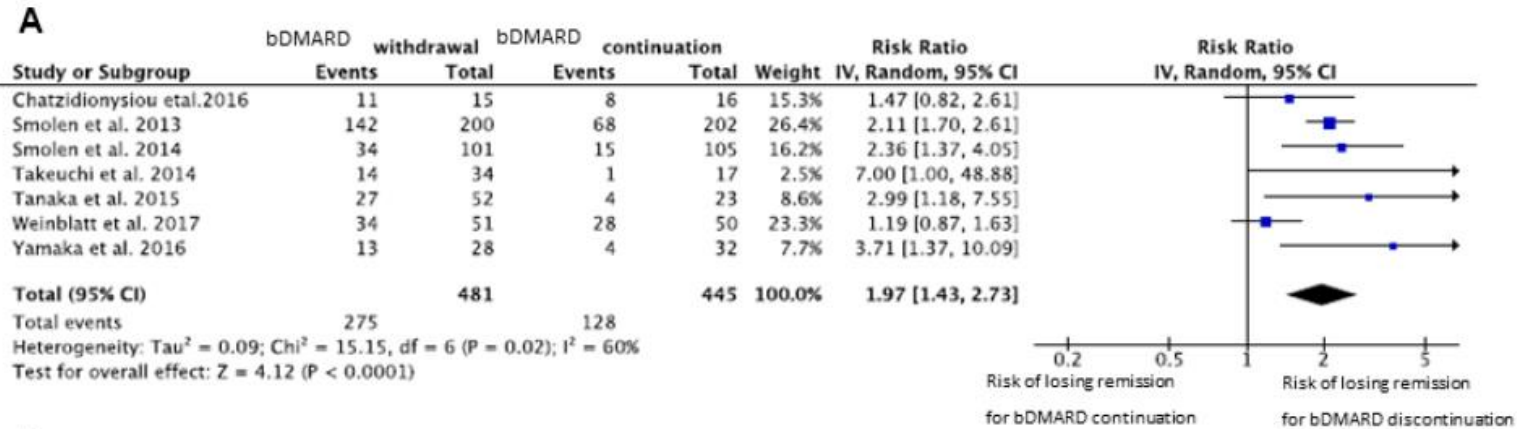
Eligibility

Included

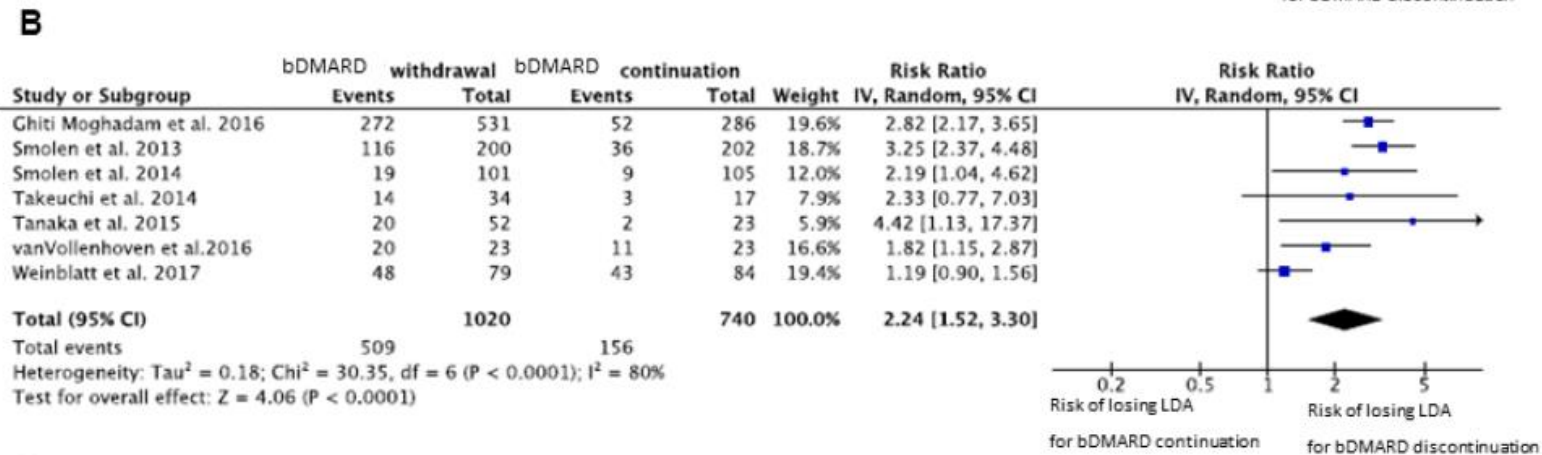


Stable Dosis vs. Discontinuation

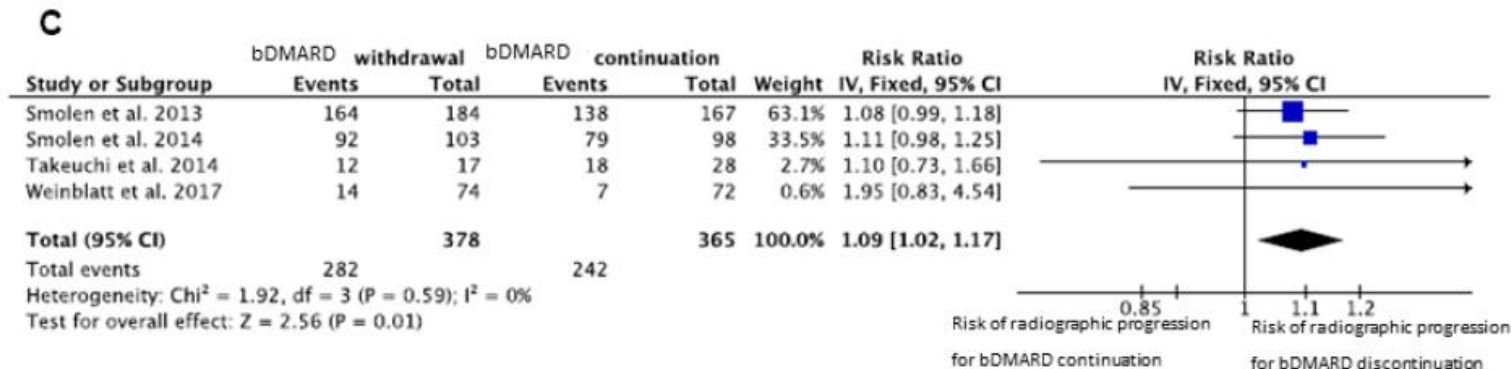
Remission



LDA



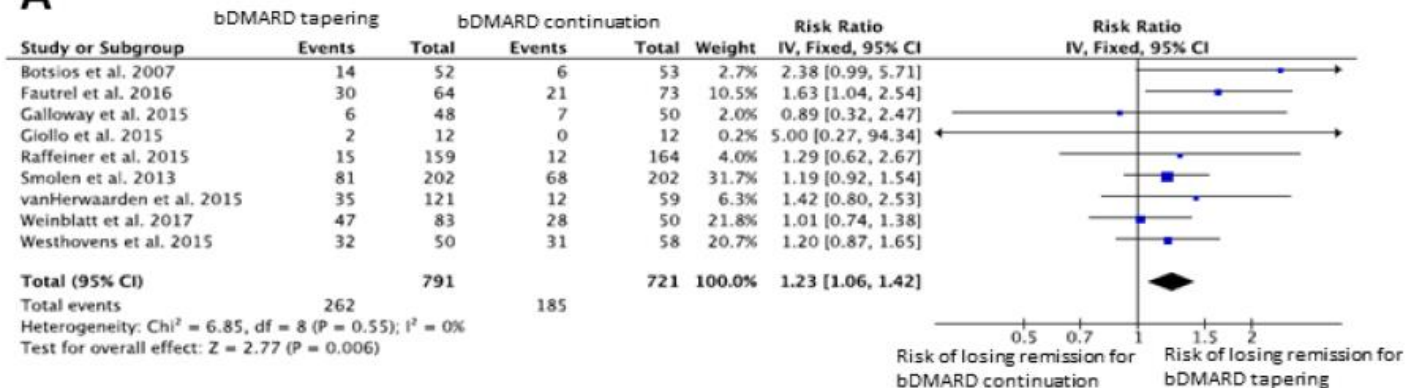
Radiographic Progression



Stable Dosis vs. Tapering

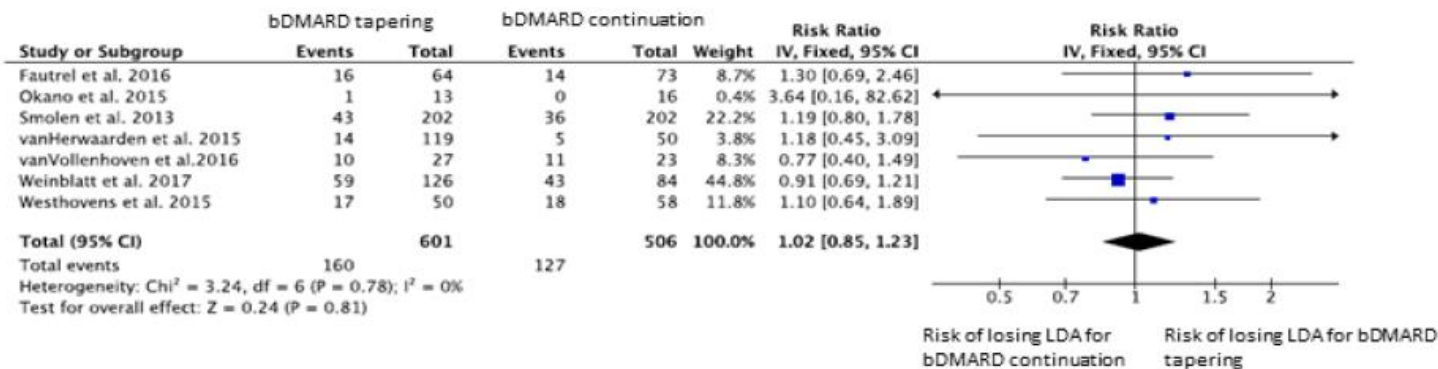
Remission

A



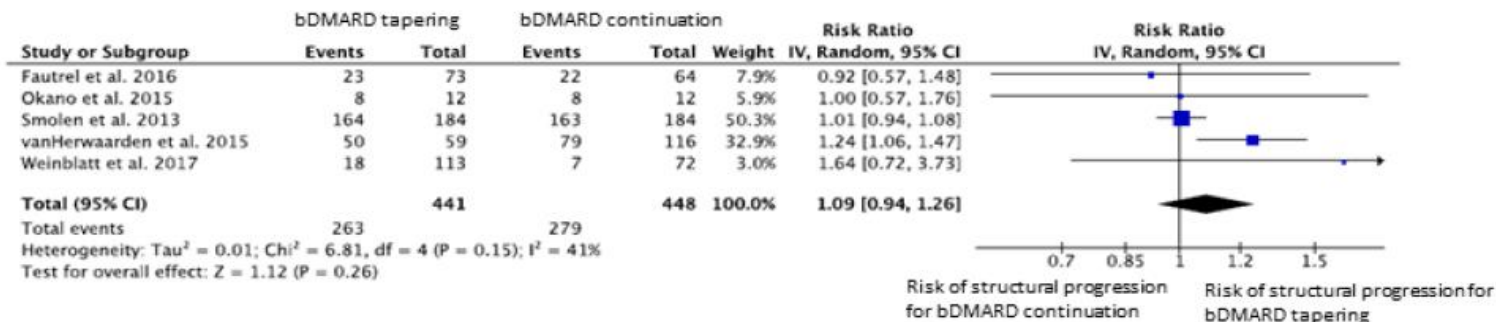
LDA

B



Radiographic Progression

C



Systematic review and meta analysis

Risk of flare after tapering or withdrawal of biologic/ targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis

Line Uhrenholt ^{1,2,3}, Robin Christensen^{3,4}, Wilfred K.H. Dinesen²,
Caroline H. Liboriussen², Stine S. Andersen², Lene Dreyer^{1,2},
Annette Schlemmer^{1,5}, Ellen-Margrethe Hauge^{6,7}, Conni Skrubbeltrang⁸,
Peter C. Taylor ⁹ and Salome Kristensen^{1,2}

- ✓ Μεταανάλυση 22 μελετών → 11 για μείωση & 7 για πλήρη διακοπή (4 αξιολόγησαν και τα δύο)
- ✓ 18 μελέτες εξ' αυτών αφορούσαν σε ασθενείς με RA

Arthritis Flare when Tapering vs Continuation

Study	Tapering		Continuation		Risk Ratio with 95% CI	Weight (%)
	Flare	No Flare	Flare	No Flare		
Landewé et al. (C-OPTIMISE)	22	83	17	87	1.28 [0.72, 2.27]	7.32
Gratacos et al. (REDES-TNF)	12	48	9	51	1.33 [0.61, 2.93]	4.72
Yates et al. (ANSWERS)	11	12	4	20	2.87 [1.06, 7.73]	3.27
Cantini et al.	3	19	2	19	1.43 [0.27, 7.73]	1.27
Sanmarti et al. (TO-SPACE)	24	66	9	80	2.64 [1.30, 5.35]	5.51
Takeuchi et al. (RA-BEYOND)	105	138	71	173	1.48 [1.16, 1.89]	14.79
Verhoef et al. (REDO)	24	89	3	26	2.05 [0.66, 6.35]	2.63
L'Ami et al.	7	20	10	17	0.70 [0.31, 1.57]	4.56
Ibrahim et al. (OPTTIRA)	9	38	8	42	1.20 [0.50, 2.84]	4.08
Weinblatt et al. (C-EARLY)	3	123	7	77	0.29 [0.08, 1.07]	1.98
Fautrel et al. (STRASS)	49	15	34	39	1.64 [1.24, 2.18]	13.76
van Vollenhoven et al. (DOSERA)	15	12	11	12	1.16 [0.67, 2.00]	7.78
van Herwaarden et al. (DRESS)	88	33	16	43	2.68 [1.74, 4.13]	9.95
Westhovens et al. (AGREE)	17	33	18	40	1.10 [0.64, 1.89]	7.77
Smolen et al. (PRESERVE)	42	159	35	166	1.20 [0.80, 1.80]	10.60

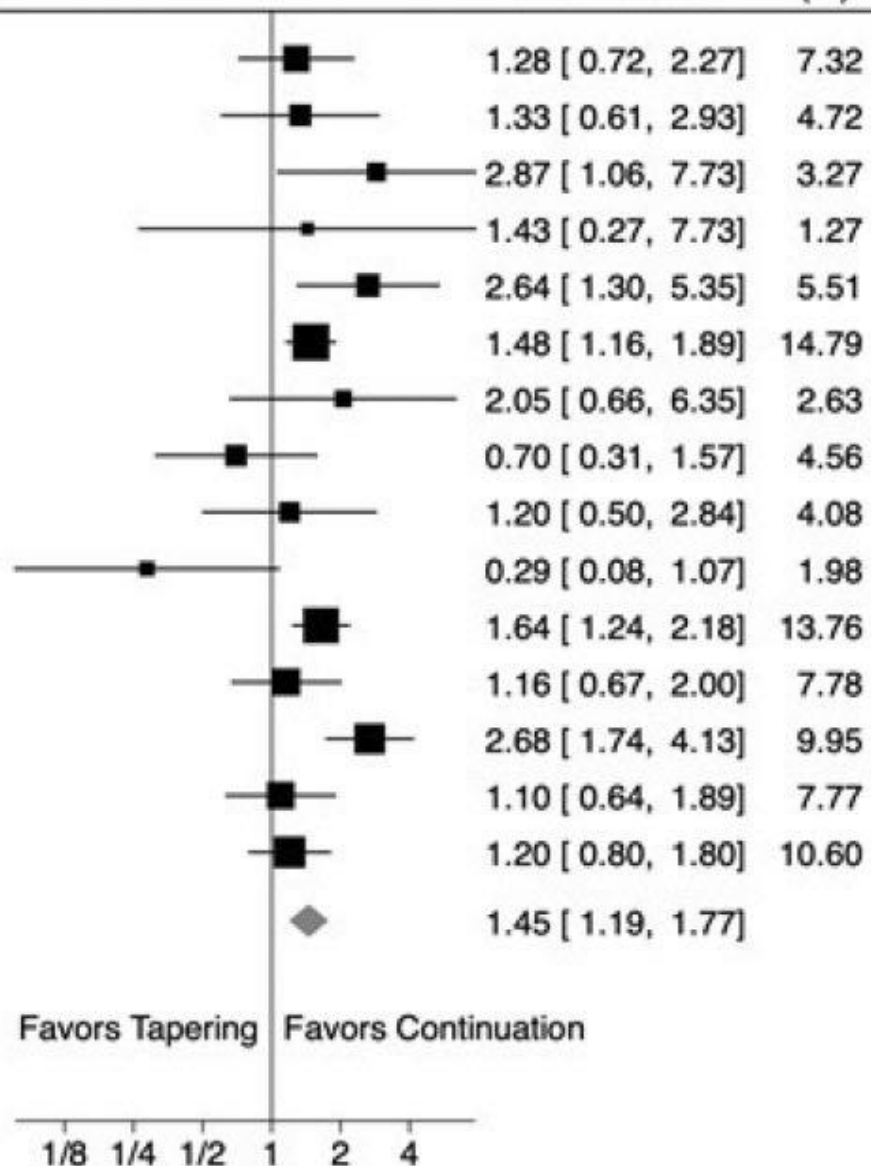
Overall

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$, $I^2 = 42.48\%$, $H^2 = 1.74$

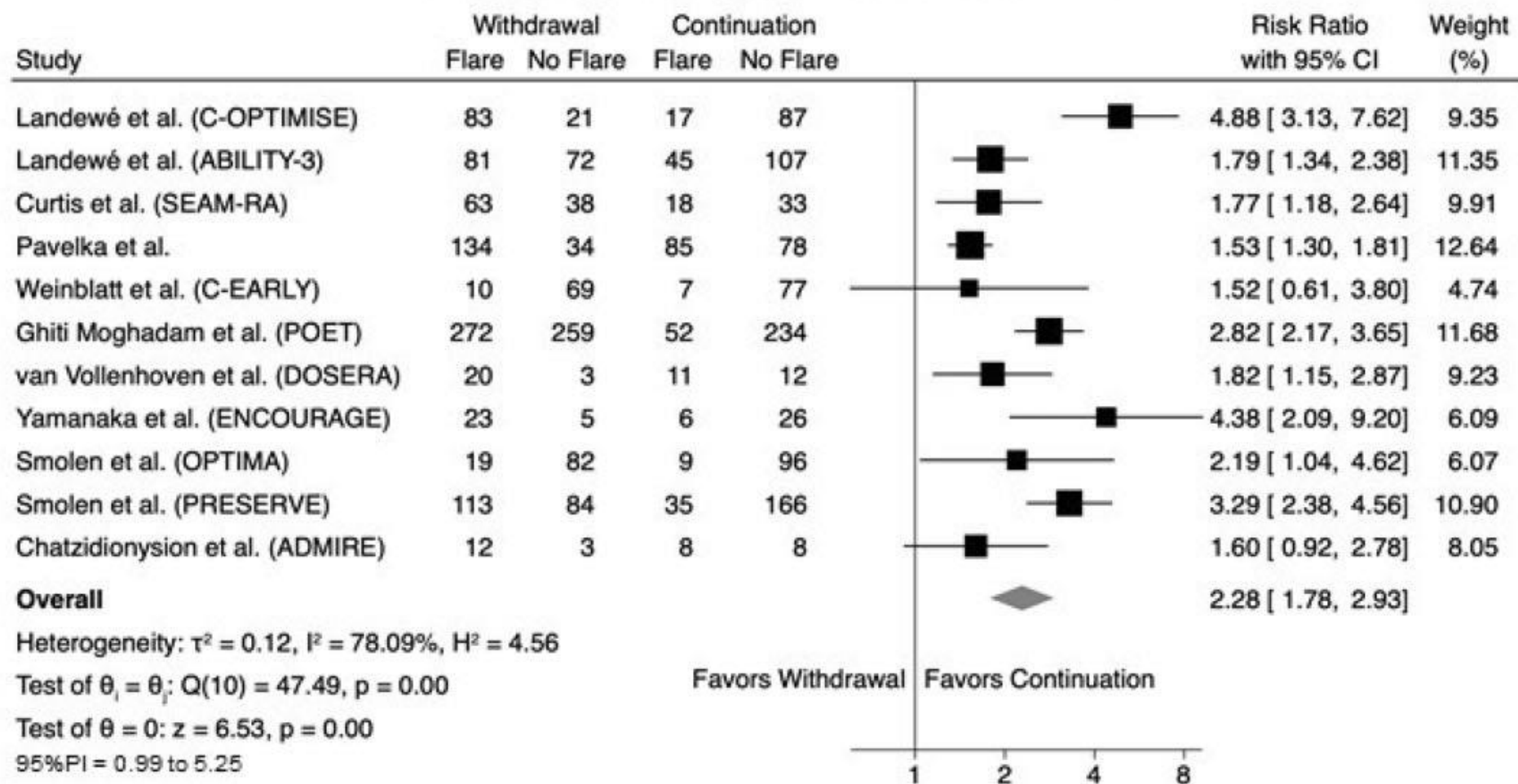
Test of $\theta_1 = \theta_2$: $Q(14) = 25.14$, $p = 0.03$

Test of $\theta = 0$: $z = 3.70$, $p = 0.00$

95%PI = 0.84 to 2.50

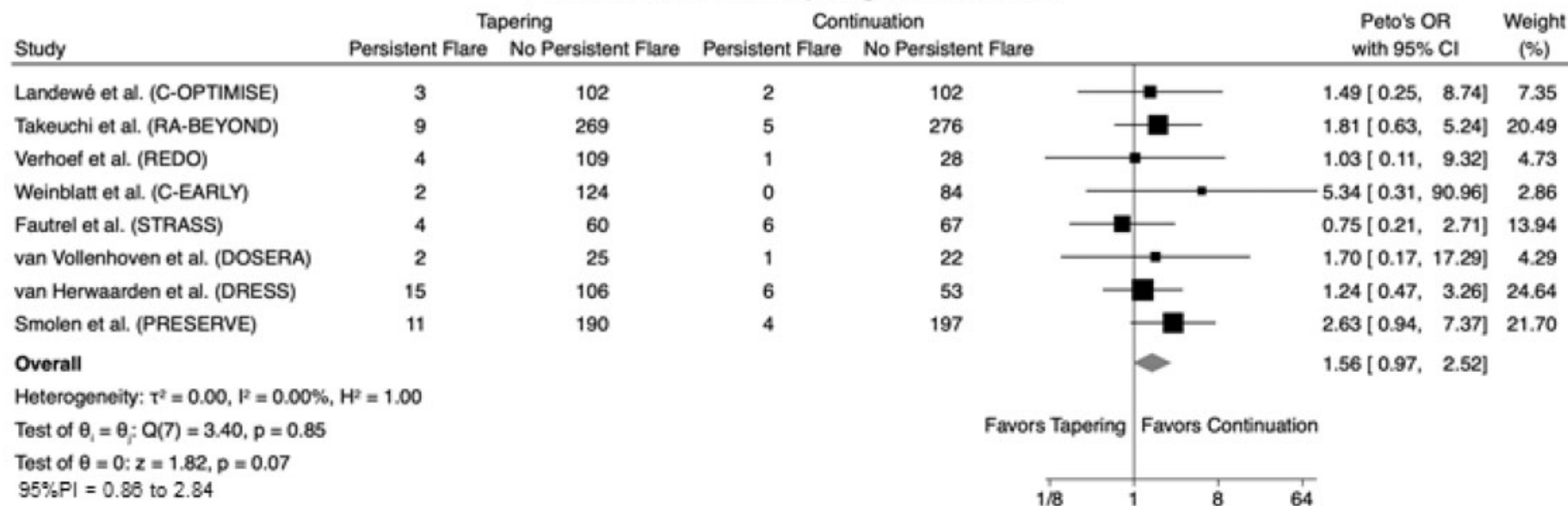


Arthritis Flare when Withdrawal vs Continuation



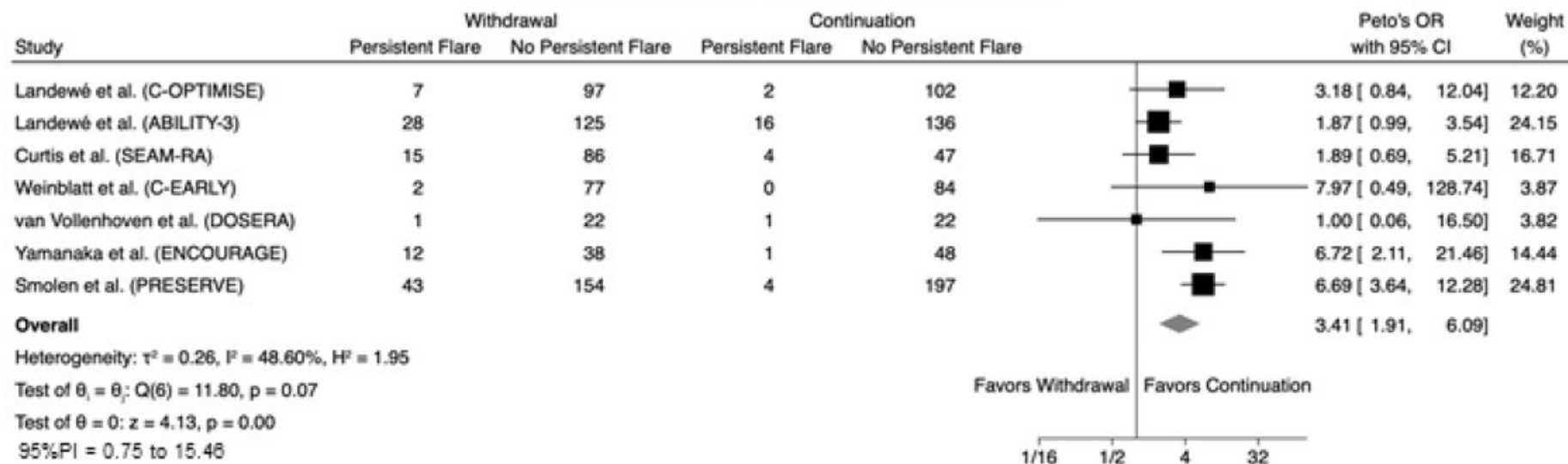
Random-effects REML model

Persistent Flare when Tapering vs Continuation



Random-effects REML model

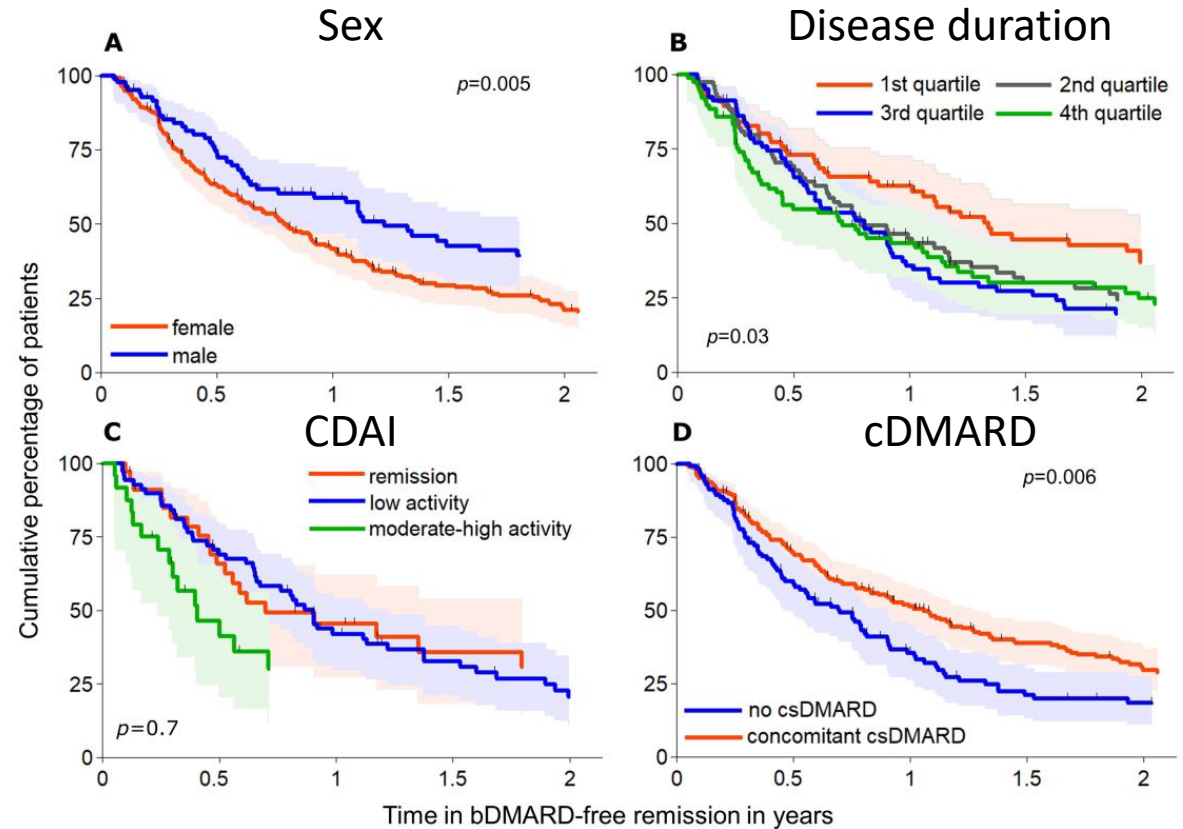
Persistent Flare when Withdrawal vs Continuation



Random-effects REML model

Real World Data

- ✓ Σουηδικό Registry με μέση παρακολούθηση 1.2 έτη (*Arnold et al, Rheumatology 2022*) → σε διακοπή αγωγής 76% έξαρση
- ✓ 10 ετής μονοκεντρική μελέτη παρακολούθησης (*Alperi-Lopez et al, Rheumatol Clinica 2020*) → 73% διακοπή (ύφεση ή LDA), οδήγησε στο 64% σε εξάρσεις σε 3.1 έτη παρακολούθησης



Συμπέρασμα: Διακοπή ή Μείωση Δόσης?

Πλήρης Διακοπή συνδέεται με:

- Αυξημένο κίνδυνο έξαρσης
- Αυξημένο κίνδυνο ακτινολογικής εξέλιξης
- Πιθανόν επιδείνωση λειτουργικότητας

Σταθερή μειωμένη δόση συνδέεται με:

- Αυξημένο κίνδυνο έξαρσης αλλά όχι παρατεταμένης
- Δεν φαίνεται σύνδεση με ακτινολογική πρόοδο

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

Σημαντικές Επισημάνσεις

- Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να έχουν διακοπεί πλήρως προτού γίνει προσπάθεια tapering
- Ο ασθενής θα πρέπει να είναι σε παρατεταμένη ύφεση (>6 μήνες) ώστε να συζητηθεί το ενδεχόμενο tapering
- Δεν έχει φανεί διαφορά στην αποτελεσματικότητα του tapering, εάν μειώνονται πρώτα τα cDMARD ή τα bDMARD
- Η πλήρης διακοπή συνδέεται με περισσότερες εξάρσεις και δεν συνιστάται
- Οι περισσότεροι αλλά όχι όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν έξαρση νόσου μετά από tapering καταφέρνουν να ξαναμπούν σε ύφεση

Επαναφορά ύφεσης σε επανέναρξη αγωγής

Σχεδόν όλες οι μελέτες δείχνουν ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών (αλλά όχι όλοι) επανακτούν ύφεση/ LDA μετά την επανέναρξη της θεραπείας

Study	Finding
<i>Tanaka et al, Ann Rheum Dis 2013</i>	In a very small number of patients (N=7), who relapsed and developed DAS28(ESR) scores over 3.2, adalimumab was reintroduced reaching LDA in 5 and remission in 2 patients
<i>BeSt Study, Van Den Broek, Ann Rheum Dis 2011</i>	The majority (74%) of the patients relapsing regained remission when introducing the last therapeutic regimen
<i>RETRO Study, Tascilar et al, Ann Rheum Dis 2021</i>	Relapses could be successfully treated and remission could be reintroduced in all patients when the original DMARD regimen was restarted again
<i>Alperi-Lopez et al, Rheumatol Clinica 2018</i>	Patients experiencing a relapse returned to full standard doses, with reinstatement being effective to regain LDA in all patients except in 6 (15.7%)

Original article

Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature reviewLukas Schlager¹, Michaela Loiskandl¹, Daniel Aletaha¹ and Helga Radner¹

- 34 μελέτες με συνολικά 5724 ασθενείς
- **Προγνωστικοί δείκτες** επιτυχούς μείωσης/ διακοπής b/tsDMARD (με αριθμό μελετών)
 - ✓ LDA (n = 13), καλύτερη λειτουργικότητα (n = 6), αρνητικός ή χαμηλός RF (n = 5) ή ACPA (n = 3), χαμηλή CRP (n = 3) ή ESR (n = 3), μικρότερη διάρκεια νόσου (n = 3), χαμηλή ενεργότητα στον υπέρηχο (n = 3)

TABLE 1 Predictors of successful biological and targeted synthetic DMARD discontinuation, displayed separately for remission and low disease activity

Predictor for successful discontinuation	Remission					Low disease activity				
	Studies (n)	Patients (n) ^a	bDMARD	LOE ^c	Comment	Studies (n)	Patients (n) ^a	bDMARD	LOE ^c	Comment
Disease activity										
Disease activity score	5	178	ABT [47] ABT/TCZ/TNFi [41] ADA [20, 21] TNFi [36]	2	DAS28-ESR < 2.16 [20] DAS28-ESR ≤ 1.98 [21] DAS28 ≤ 2 ^b [41] Low baseline DAS28 [47] DAS28 at the time of bDMARD discontinuation ^b [36]	5	496	ADA [7, 8, 23] IFX [5] TCZ [44]	2	DAS-CRP < 1.40 [8] DAS28-CRP < 2.0 [7] DAS28 < 2.225 [5] Lower DAS-ESR [8] DAS28-ESR < median [44] Stable LDA within 6 months [23]
Simplified disease activity index	1	50	ETN [6]	2	Low level of SDAI [6]	—	—	—	—	—
Joint count	—	—	—	—	—	1	114	ADA [7]	3	Lower tender joint count [7]
Physician global assessment of disease activity	—	—	—	—	—	1	104	IFX [31]	2	Lower evaluator global of disease activity ^b [31]
Time in remission	1	21	ADA/ETN/IFX [38]	3	Longer time in REM [38]	—	—	—	—	—
Patient-reported outcomes										
Physical function	5	227	ABT [46, 47] ABT/TCZ/TNFi [41] ADA/ETN [35] ADA/ETN/IFX [37]	2	Lower HAQ [37, 46, 47] Higher baseline HAQ associated with disease relapse [35] Worsening of functional disability by ≥50% associated with disease relapse [41]	1	187	TCZ [44]	3	mHAQ score of zero [44]
Quality of life	1	17	ADA/ETN/IFX [37]	3	Lower RA-QoL Scores [37]	—	—	—	—	—
Treatment-related factors										
Corticosteroids	—	—	—	—	—	2	209	ADA [24] TCZ [44]	3	Absence of concomitant steroid use [44] More frequent steroid use [24]
Duration of bDMARD therapy	—	—	—	—	—	2	125	ADA/ETN/IFX [38] IFX [31]	2	Longer TNFi therapy [38] IFX treatment duration < 18 months ^b [31]
Treatment interval	1	52	ADA [21]	3	Shorter ADA administration intervals [21]	—	—	—	—	—
Demographics										
Disease duration	2	99	ADA [21] ADA/ETN/IFX [37]	3	Shorter disease duration [21, 37]	2	160	ADA [24] IFX [5]	3	Longer disease duration [24] Shorter disease duration [5]
Symptom duration	1	47	ADA/ETN/IFX [37]	3	Shorter symptom duration [37]	1	104	IFX [31]	2	Shorter symptom duration ^b [31]
Age	—	—	—	—	—	1	114	IFX [5]	3	Younger patients [5]
Smoking	—	—	—	—	—	1	104	IFX [31]	2	Non-Smoking ^b [31]
Gender	1	47	ADA/ETN/IFX [37]	3	Male gender (<i>P</i> = 0.079) ^b [37]	—	—	—	—	—
Comorbidities	1	50	ETN [6]	2	Presence of any concomitant disease (<i>P</i> = 0.067) [6]	—	—	—	—	—

(continued)

TABLE 1 Continued

Predictor for successful discontinuation	Remission					Low disease activity				
	Studies (n)	Patients (n) ^a	bDMARD	LOE ^c	Comment	Studies (n)	Patients (n) ^a	bDMARD	LOE ^c	Comment
Laboratory biomarkers										
Rheumatoid factor	1	64	TNFi [35]	2	RF negativity ^b [35]	4	404	ADA [8] IFX [5] TCZ [44]	3	Low levels of RF [5] Negative RF at baseline [44] RF < 87.0 U/ml [8]
Anti-citrullinated protein antibodies	2	106	ABT+TCZ+TNFi [41] ADA/ETN [36]	2	ACPA negativity ^b [36, 41]	1	93	ADA [8]	3	Low ACPA levels [8]
C-reactive protein	—	—	—	—	—	3	127	ABT [46] ADA [8]	3	Lower CRP levels [7, 8, 46]
Erythrocyte sedimentation rate	2	114	ABT/TCZ/TNFi [41] ADA [21]	2	Lower ESR [21, 41]	1	93	ADA [8]	3	Lower ESR [8]
IL-6	—	—	—	—	—	1	187	TCZ [44]	3	IL-6 < 12.9 pg/ml [44]
MMP-3	—	—	—	—	—	1	187	TCZ [44]	3	Normalized MMP-3 levels [44]
Shared epitope	—	—	—	—	—	1	104	IFX [31]	2	Absence of a shared epitope ^b [31]
IRC	1	47	ADA/ETN/IFX [37]	3	Low frequency of IRC [37]	—	—	—	—	—
T-cells	1	47	ADA/ETN/IFX [37]	3	High frequency of naïve T-cells [37] High frequency of CD62L-positive regulatory T-cells [37]	—	—	—	—	—
Imaging-related factors										
Sonography	1	62	ABT/TCZ/TNFi [41]	2	Lower PD and GS scores ^b [41]	2	82	ADA/ETN [4] TNFi/TCZ [40]	3	Low synovial hypertrophy at MTP V ^b [4] GS score < 14 and PD score < 3 ^b [40]
X-ray	—	—	—	—	—	2	218	IFX [5, 31]	2	Lower mTSS-score [5] Lower total erosion score ^b [31] Yearly change in SHS ^b [31]

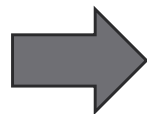
Συμπέρασμα



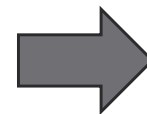
> 6 ΜΗΝΕΣ



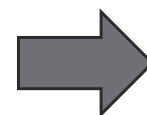
ΝΑΙ



ΟΧΙ



VS.



**ΜΑΛΛΟΝ ΙΣΑΕΙΑ
ΣΥΝΑΕΙΟΛΟΓΗΣΗ
ΚΟΣΤΟΥΣ**



**Ευχαριστώ
για την
προσοχή σας**