



Ευάγγελος Θεοδώρου

Επιμελητής Ρευμ. Κλινικής 251
ΓΝΑ

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα Οψίμου Ενάρξεως (ή των ηλικιωμένων)

12:00-13:00

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

I. 12:00-12:30 ΔΙΑΛΕΞΗ 9

«Ρευματοειδής αρθρίτιδα οψίμου ενάρξεως (LORA):
διαφοροποίηση, διάγνωση, χειρισμοί»

Προεδρείο

Καταξάκη Ευαγγελία, Ρευματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,
ΓΝ «Θριάσειο», Αθήνα

Ομιλητής

Θεοδώρου Ευάγγελος, Ρευματολόγος, Επιμελητής 251
ΓΝΑ, Πρόεδρος ΕΠ.ΕΝ.Μ.Υ., Αθήνα

Συζήτηση

II. 12:30-13:00 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ Η'

«Πότε μεγιστοποιείται το όφελος με τη χρήση
των JAKis στη RA;»

Προεδρείο

Μποκή Κυριακή, Ρευματολόγος, Νοσοκομείο
«Metropolitan», Αθήνα

Ομιλητής

Αυγουστίδης Νέστωρ, Ρευματολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ,
ΠαΓΝΗ, Ηράκλειο, Κρήτης

Συζήτηση

Σύγκρουση συμφερόντων

- Καμία για την συγκεκριμένη παρουσίαση
- Τα τελευταία έτη έχω λάβει τιμητικές αμοιβές από:
Abbvie, Pfizer, UCB, GSK, Φαρμασερβ-Lilly, Amgen

Γιατί αυτή η ομιλία...;

- Αρκετοί ασθενείς με ΡΑ εμφανίζουν τη νόσο μετά τα 60-65 έτη (1/3 – 1/4)
 - Η κλινική εικόνα των ασθενών με έναρξη της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία φαίνεται να είναι διαφορετική
 - Οι συνοσηρότητες είναι διαφορετικές (περισσότερες;)
 - Το ανοσοποιητικό των ασθενών αυτών είναι πιο ευάλωτο (;)
-
- Οι θεράποντες ιατροί είναι πιο επιφυλακτικοί στην θεραπευτική παρέμβαση
 - Οι ασθενείς είναι πιο επιφυλακτικοί στην θεραπευτική παρέμβαση
 - Η θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να επιδεινώσει τις συνοσηρότητες (;)
-
- ✓ Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ή συστάσεις ξεχωριστές
 - ✓ Οι RCTs φάσης III συχνά τους αποκλείουν (ηλικία, συνοσηρότητες)
 - ✓ Οι μελέτες είναι λίγες και μη αντιπροσωπευτικές (Ασία)
 - ✓ Ο πληθυσμός γηράσκει

Γενικά χαρακτηριστικά και διαφορές μεταξύ EORA (LORA) και YORA

Characteristics	EORA	YORA
Age of onset	after 65 years	30–50
Prevalence	2%	0.5–1%
Female / male ratio	1 / 1 or more men	3 / 1
Onset	acute and infectious-like	gradual
Number of joints involved	may be oligoarticular	polyarticular
Sites involved	large / proximal joint	small joints of the hands and feet
Fatigue, weight loss	more prominent	less prominent
Genetic predisposition	HLA-DRB1* 01	HLA-DRB1*04
Rheumatoid factor	lower incidence	higher incidence
Clinical form	classical RA PMR-like form RS3PE s/ m like form	classical RA
Comorbidity	more frequent	less frequent
Prognosis	worse	good or worse

Είναι η ΕΟΡΑ συνολικά μια μόνη χαρακτηριστική νόσος..;

Characteristics	EORA 70%	PMR 25%	RS3PE 5%
Proximal joints	+	+++	—
Peripheral joints	+++	+	+++
Tenosynovitis	++	+ / —	+++
Edema	+	+	+++
RF+	+ / —	—	—
High ESR	+	+++	+

— Absent, + Occasional, ++ Frequent, +++ Very frequent; EORA: elderly-onset rheumatoid arthritis; ESR: sedimentation rate; PMR: polymyalgia rheumatica; RS3PE: remitting seronegative synovitis with pitting oedema.

- Ο **U/S** (ΜΚΦ, ΠΧΚ, ΕΦΦ, ΩΜΟΙ) μπορεί να βοηθήσουν στην διαφορική διάγνωση
- U/S ευρήματα σε **τένοντες και μύες** σημαντικά κατά της ΕΟΡΑ
- **RF/CCP** υπέρ της διάγνωσης ΕΟΡΑ
- **MMP3** συνοδεύει την αύξηση της CRP σε PMR-like ΕΟΡΑ (ΔΔ με PMR)

➤ ¼ ασθενείς με PMR μετά τον 1^ο χρόνο θα διαγνωσθεί με ΕΟΡΑ

Kobak, S.; Bes, C. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2018, 10, 3–11.

Kawashiri, S.Y.; Suzuki, T.; Okada, A.; Tsuji, S.; Takatani, A.; Shimizu, T.; Koga, T.; Iwamoto, N.; Ichinose, K.; Nakamura, H.; et al. Clin. Rheumatol. 2020, 39, 1981–1988.

Διαφορές σε κλινικά ευρήματα (συμπτωματολογία)

Characteristics	EORA	YORA
Age of onset	after 65 years	30–50
Prevalence	2%	0.5–1%
Female / male ratio	1 / 1 or more men	3 / 1
Onset	acute and infectious-like	gradual
Number of joints involved	may be oligoarticular	polyarticular
Sites involved	large / proximal joint	small joints of the hands and feet
Fatigue, weight loss	more prominent	less prominent
Subcutaneous nodules	less frequent	more frequent
Pauci-immune fibroid synovial pathotype	less frequent	more frequent
Bone erosions	more frequent	frequent
Higher DAS28, CDAI, SDAI	more frequent	frequent
Higher ultrasound features: ST, PDS, SHC	more frequent	frequent
Clinical form	classical RA PMR-like form RS3PE s / m like form	classical RA

Διαφορές σε εργαστηριακά ευρήματα (ανοσολογία)

Characteristics	EORA	YORA
Titer for ACPA	higher	lower than EORA
Genetic predisposition	HLA-DRB1* 01	HLA-DRB1*04
Rheumatoid factor	lower incidence	higher incidence
Elevated ESR / CRP	more frequent	frequent
Higher WBC, ANC	more frequent	frequent
Lower PLR, NLR	more frequent	frequent
Higher IL6, lower TNF α	more frequent	less frequent

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratios;

PLR: platelet-to-lymphocyte ratios;

- **Ανοσογήρανση** (φυσική ανοσία >> επίκτητη ανοσία)
- **Χρονιότητα** >> οξεία φάση
- **Αυτοαντιδραστικότητα** αυξημένη, αλλά ατελέσφορη

➤ Φλεγμονή σε εκφυλισμένο μυοσκελετικό και ανοσοποιητικό σύστημα

Straub, R.H.; Konecna, L.; Hrach, S.; Rothe, G.; Kreutz, M.; Schölmerich, J.; Falk, W.; Lang, B. J. Clin.

Endocrinol. Metab. 1998, 83, 2012–2017

Targonska-Stepniak, B.; Grzechnik, K.; Kolarz, K.; G ȳgoł, D.; Majdan, M.. J. Clin.

Med. 2021, 10, 1204.

Boulos, D.; Proudman, S.M.; Metcalf, R.G.; McWilliams, L.; Hall, C.; Wicks, I.P. Semin.

Arthritis Rheum. 2019, 49, 373–376.

Συνοσηρότητες

- **Καρδιαγγειακό – Μεταβολισμός**

- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Αυξημένο BMI
- Δυσλιπιδαιμία
- Αρτηριακή πίεση



- Προϊούσα αθηρωμάτωση
- Στεφανιαία νόσος

- **Λοιμώξεις**

- Ανοσογήρανση
- Μυελοδυσπλασία
- Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- Διάμεση πνευμονοπάθεια

- **Εκφυλιστικές νόσοι**

- Οστεοαρθρίτιδα
- Οστεοπόρωση
- Κατάθλιψη (αγχώδεις εκδηλώσεις)

- **Νεοπλασίες**

- Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- Άνδρες: (πνεύμονας, οισοφάγος, ήπαρ --- προστάτης)
- Γυναίκες: (μήτρας, ωοθηκών, μαστού, τραχήλου, μελάνωμα – 15-57%)

Serhal, L.; Lwin, M.N.; Holroyd, C.; Edwards, C.J. Autoimmun. Rev. 2020, 19, 102528.

Parikh-Patel, A.; White, R.H.; Allen, M.; Cress, R. Cancer Causes Control 2009, 20, 1001–1010

Targonska-Stepniak, B.; Grzechnik, K.; Kolarz, K.; G ęgoł, D.; Majdan, M J. Clin. Med. 2021, 10, 1204.

Έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ/ΚΣ/csDMARDs

Treatment	EORA	YORA
NSAIDs	first line and replaced by DMARDs	first line and replaced by DMARDs
Corticosteroid	first line, higher dose than YORA	as combined drug
cDMARD:	less frequent, monotherapy	frequent, combination therapy

- **ΜΣΑΦ στην 1^η γραμμή, αλλά βραχυχρόνια χορήγηση (λόγω συνοσηροτήτων)**
- **ΚΣ στην 1^η γραμμή (ιδιαίτερα σε προϋπάρχουσα συνοσηρότητα)**
 - Υψηλότερες δόσεις
 - Πιο μακροχρόνια χορήγηση
 - Επιφυλακτικότητα (ή και αδυναμία) απογαλακτισμού
- **csDMARDs**
 - Μικρότερη προσήλωση στο T2T
 - Συχνότερα μονοθεραπεία
 - Λιγότερο και πιο επιφυλακτική προσθήκη βιολογικού (αντικατάσταση)
 - MTX >> HCQ >> LEF (< 10% τα άλλα csDMARDs)

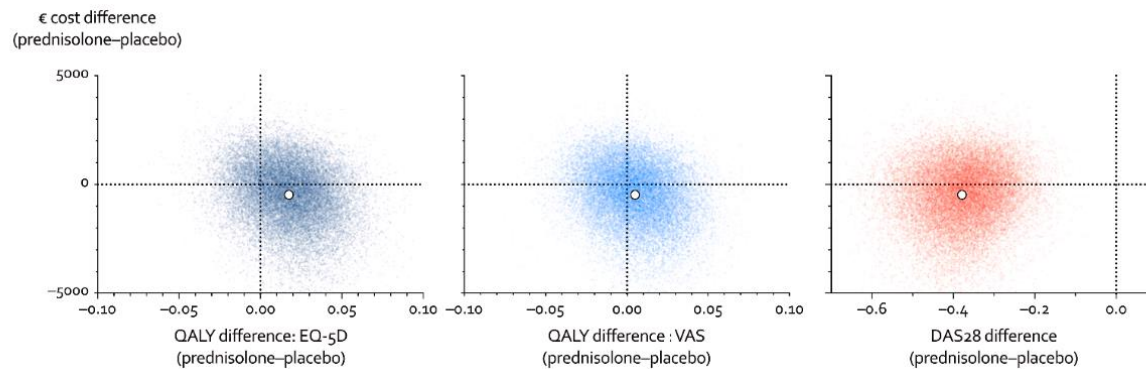
Boers, M.; Hartman, L.; Opris-Belinski, D.; Bos, R.; Kok, M.R.; Da Silva, J.A.; Griep, E.N.; Klaasen, R.; Allaart, C.F.; Baudoin, P.; et al. GLORIA Trial consortium. Ann. Rheum. Dis. 2022,

Sugihara, T.; Ishizaki, T.; Onoguchi, W.; Baba, H.; Matsumoto, T.; Iga, S.; Kubo, K.; Kamiya, M.; Hirano, F.; Hosoya, T.; et al. Rheumatology 2021, 60, 4252–4261.

Cost-effectiveness and cost-utility of add-on, low-dose prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic, multicenter, placebo-controlled GLORIA trial

L Hartman^{a,b,*}, M El Alili^c, M Cutolo^d, D Opris^e, JAP Da Silva^{f,g}, Z Szekanecz^h, F Buttgeritⁱ, P Masaryk^j, R Bos^k, MR Kok^l, S Paolino^d, VMH Coupé^b, WF Lems^a, M Boers^b, for the GLORIA consortium

- 444 of 451 randomized patients
- benefit and harm for two years of *prednisolone (5 mg/day)* as *add-on* treatment for rheumatoid arthritis (RA) patients aged 65+
- Patients had median *four active comorbidities* at baseline.



➤ The DAS28 0.38 lower in the prednisolone group vs placebo group (0.19; 0.56)

++ cost effective

L Hartman, M El Alili, M Cutolo, D Opris, JAP, Da Silva, Szekanecz, Buttgerit, P Masaryk, R Bos, MR Kok, S Paolino, VMH Coupe, WF Lems, M Boers for the GLORIA consortium. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 57 (2022) 152109

Συνέχιση θεραπείας με csDMARDs

Treatment	EORA	YORA
Hydroxychloroquine	more frequent	frequent
Methotrexate (MTX)	slightly more common than YORA	mean MTX dose higher than EORA
Sulfasalazine	less frequent	frequent
Lefunomide	well tolerated	similar
Combination two or more DMARDs	less used	frequent

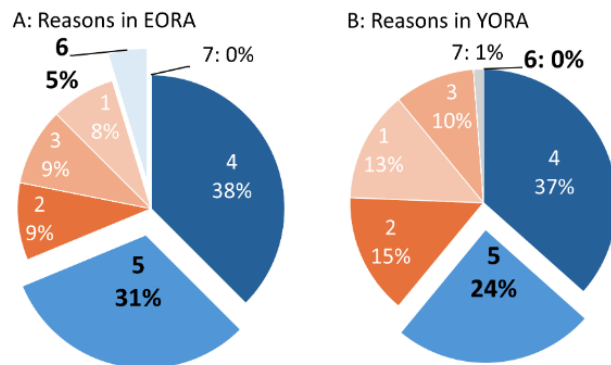
- **Περιορισμός στη μέγιστη δόση των φαρμάκων** (λόγω συνοσηροτήτων)
- **Προτιμώνται η MTX / HCQ**
 - Τιτλοποίηση δόσης
 - Πιο ευέλικτα σχήματα
 - “Προβλέψιμες” και “προλαμβανόμενες” ανεπιθύμητες ενέργειες
- **csDMARDs συνδυασμοί**
 - Μικρότερη προσήλωση στο T2T (**ΔΕΝ** αναφέρεται σε *guidelines*!!)
 - Συχνότερα μονοθεραπεία (συνοσηρότητες, μεταβολισμός, λοιμώξεις)
 - Πιο επιφυλακτική προσθήκη βιολογικού (αντικατάσταση)

Comparing Treat to Target Adherence in Elderly and Younger Onset Rheumatoid Arthritis: Observational study from a Japanese Cohort

Y. IMAMURA¹, K. TOKUNAGA¹, N. KURODA¹, Y. MATSUSHITA¹, H. OSHIKAWA¹

¹Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, Department of Rheumatology, Kumamoto, Japan

Figure. Reason for T2T-REM non-Adherence



T2T-REM non-adherence: EORA n = 64 / 93, YORA n = 81 / 164.

Patient factor

1: Patient Preference; 2: Adverse Event; 3: Comorbidities;

Physician factor

4: With improvement < 50%; 5: Physician preference; 6: Unknown; 7: Other

Table. Characteristics of adherence and non-adherence patient, and multivariable logistic regression analysis for identifying clinical and laboratory features of non-adherence patient

	T2T-REM adherence n = 112	T2T-REM non-adherence n = 145	p value	Multivariable OR (95%CI)	p value
total n = 257	n = 112	n = 145			
Female, n (%)	86 (76.8)	83 (57.2)	0.004	0.39 (0.22-0.71)	0.002
Age at Onset (years), median (IQR)	61.50 [51.00, 70.00]	67.00 [59.00, 75.00]	0.008	*	
Disease duration (month), median (IQR)	3.75 [2.00, 7.75]	4.00 [2.00, 8.00]	0.463	1.00 (0.99-1.01)	0.64
EORA, n (%)	29 (25.9)	64 (44.1)	0.004	2.15 (1.09-4.24)	0.027
Proximal joint, n (%)	34 (30.4)	56 (38.6)	0.296	*	
Comorbidities†, n (%)	26 (23.2)	36 (24.8)	0.816	0.72 (0.36-1.43)	0.34
Malignancy, n (%)	8 (7.1)	16 (11.0)	0.539	1.44 (0.53-3.94)	0.48
RF positive, n (%)	66 (58.9)	73 (50.3)	0.256	1.89 (0.81-4.40)	0.14
ACPA positive, n (%)	68 (60.7)	60 (41.4)	0.005	0.42 (0.18-0.95)	0.038
CDAI 0m, median (IQR)	18.50 [11.00, 28.00]	20.00 [13.00, 28.00]	0.375	0.99 (0.97-1.02)	0.6
SDAI 0m, median (IQR)	20.20 [12.63, 29.66]	21.83 [14.04, 32.56]	0.235	*	
mHAQ 0m, median (IQR)	0.25 [0.00, 0.75]	0.50 [0.12, 1.00]	0.055	1.38 (0.77-2.48)	0.28
CRP (mg/dL), median (IQR)	0.68 [0.21, 3.72]	1.11 [0.31, 4.89]	0.184	0.99 (0.92-1.07)	0.87
MTX, n (%)	66 (58.9)	73 (50.3)	0.218	0.68 (0.38-1.22)	0.19
bDMARDs, n (%)	29 (25.9)	26 (17.9)	0.264	*	
PSL, n (%)	28 (25.0)	24 (16.6)	0.217	0.50 (0.24-1.03)	0.06
LDA at 12m, n (%)	90 (80.4)	104 (71.7)	0.062	*	
REM at 12m, n (%)	55 (49.1)	23 (15.9)	<0.001	*	

† : Comorbidities includes CHF, IHD, COPD, ILD, eGFR < 60 mL/min/1.73 m². * : not selected multivariable analysis

- **Ο θεράπων ιατρός** είναι επιφυλακτικός στη θεραπεία T2T στους ηλικιωμένους
- **Η οροθετικότητα** είναι παράγοντας που ωθεί σε προσήλωση στο T2T
- **25% οροθετικών ασθενών με EORA vs 10% με YORA θα εμφανίσουν διαβρώσεις στον πρώτο χρόνο παρά τη θεραπεία, ακόμα και σε LDA/REM**

Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18.

J Rheumatol. 2020;47(6):809-819.

Mod Rheumatol. 2022;32(2):323-329.

Συνέχιση θεραπείας με bDMARDs (anti-TNFα)

Treatment	EORA	YORA
TNFi	similar effective, in the early stage of bio-naïve RA better response than YORA	similar effective
Infliximab	caution when treating (women over 60 years old)	no caution when treating

- **TNFα**
 - Ασφαλή και το ίδιο αποτελεσματικά με YORA
 - Σε bio-naïve ασθενείς με EORA πιο αποτελεσματικά από αυτούς με YORA!
 - Πιο αποτελεσματικά σε συγχορήγηση με csDMARDs
- **Λοιμώξεις:**
 - Χωρίς στατιστική διαφορά με csDMARDs συνολικά
 - Λιγότερες σε σχέση με IL6i, JAKis, ABA

Συνέχιση θεραπείας με bDMARDs (non-TNFa)

Treatment	EORA	YORA
Tocilizumab	less effective	effective
Abatacept	similar effective	similar effective
Rituximab	less effective	effective
Combination DMARD with biological drugs	less frequent	frequent

- **TCZ**
 - Έγκριση για GCA (PMR-like?)
 - Καλύτερα αποτελέσματα σε μονοθεραπεία σε σχέση με TNFa (?)
 - Δεν έδειξε καλύτερο αποτέλεσμα σε RA – like EORA , αλλά συνολικά καλύτερο
 - Μεταβολικό προφίλ
 - Συμμετοχή IL6 σε συστηματικά συμπτώματα (αναιμία, κόπωση, μεταβολισμό)
- **ABA**
 - Χαμηλότερη διείσδυση αλλά εξίσου αποτελεσματικό
 - Επιφύλαξη για μελάνωμα
 - Οροθετική EORA
- **RTX**
 - Έγκριση σε ANCA αγγειίτιδες
 - Λευκοπενία
 - Εμβολιασμοί

Συνέχιση θεραπείας με tsDMARDs

Treatment	EORA	YORA
tsDMARDs-JAKi	similar efficacy, higher rates of serious infections and herpes zoster infections	similar efficacy
Baricitinib	reduced dose to 2 mg daily	standard dose 4 mg daily
Filgotinib	reduced dose to 100 mg daily	standard dose 200 mg daily
Upadacitinib	Approved for GCA	standard dose
Tofacitinib	Oral Surveillance	standard dose

- Το **ίδιο αποτελεσματικά** σε YORA και EORA
 - Γρήγορο αποτέλεσμα
 - Απογαλακτισμός από κορτικοστεροειδή
 - Μονοθεραπεία

Black box warning (*Oral Surveillance*)

- **Νεοπλασίες, λοιμώξεις**
 - **Καρδιαγγειακά (??) --> ανατράπηκε σε post hoc ανάλυση και RWE**
 - **Μεταβάλλουν το λιπιδαιμικό προφίλ**
- **Recommendations- Guidelines (EULAR / ACR)**
 - **Χρήση μόνο αν είναι απαραίτητο (μπορεί και 1^{ης} γραμμής)**
 - **Αν δυνατό σε μειωμένη δόση**

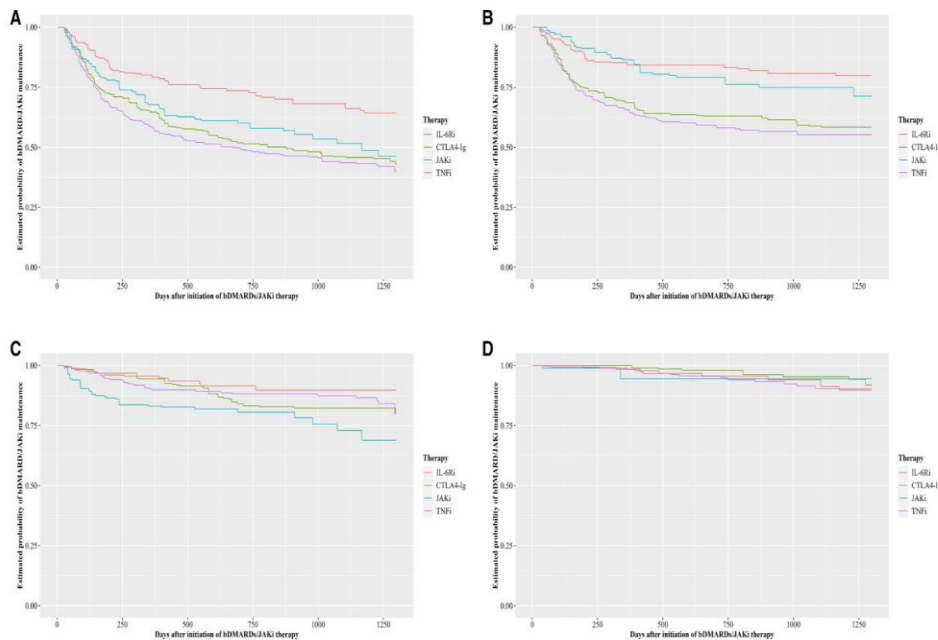
Διατήρηση στη θεραπεία με b/tsDMARDs

Clinical science

Comparison of retention of biologics in Japanese patients with elderly-onset rheumatoid arthritis—the ANSWER cohort study

Sadao Jinno^{1,2,*}, Akira Onishi^{3,†}, Shuhei Hattori⁴, Maureen Dubreuil^{5,6}, Yo Ueda², Keisuke Nishimura², Takaichi Okano², Hirotaka Yamada², Wataru Yamamoto⁷, Koichi Murata³, Hideo Onizawa³, Kosuke Ebina^{8,9}, Yuichi Maeda¹⁰, Yonsu Son¹¹, Hideki Amuro¹¹, Ryota Hara¹², Kenichiro Hata¹³, Hideyuki Shiba¹³, Masaki Katayama¹⁴, Ryu Watanabe¹⁵, Motomu Hashimoto¹⁵, Jun Saegusa²

- 572 patients
- 835 treatment courses
- Japanese multicentre observational registry between 2015 and 2022
- 314 TNFi, 175 IL-6i, 228 CTLA4-Ig, 118 JAKi



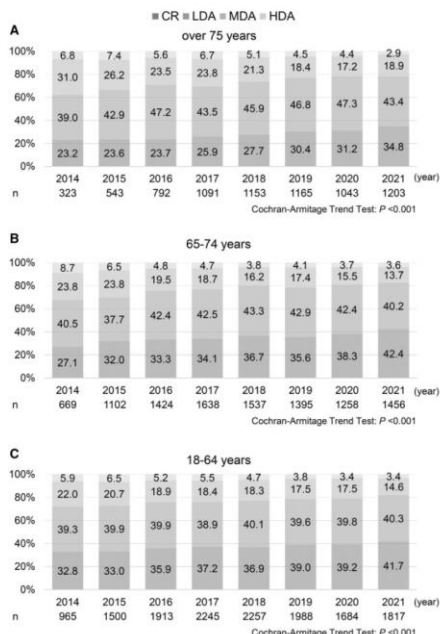
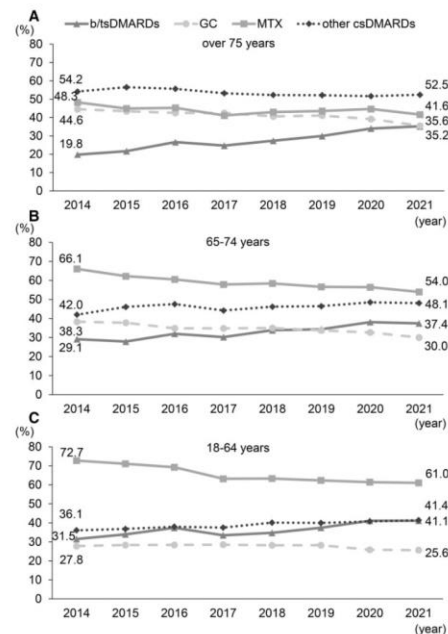
- **Drug retention significantly higher for IL-6i** ([HR] 0.38; 95% CI: 0.27, 0.55; $P < 0.01$) as compared with TNFi.
- **Discontinuation due to lack of effectiveness was lower with JAKi** (HR 0.38; 95% CI: 0.22, 0.66; $P < 0.01$) **and IL-6i** (HR 0.29; 95% CI: 0.19, 0.46; $P < 0.01$) as compared with TNFi
- CTLA4-Ig had a similar HR to TNFi.
- **The adjusted incidence of discontinuation due to adverse events was higher for JAKi** (HR 2.86; 95% CI: 1.46, 5.59; $P < 0.01$) than for TNFi.

T2T στη θεραπεία της EORA

Clinical science

Trends of disease activity in Japanese patients over 75 years with rheumatoid arthritis from 2014 to 2021: the ANSWER cohort study

Hirotaka Yamada ^{1,*}, Sadao Jinno ^{1,2}, Toshihisa Maeda ³, Shinya Hayashi ³, Wataru Yamamoto ⁴, Akira Onishi ⁵, Hideo Onizawa ⁵, Tohru Takeuchi ⁶, Yuri Hiramatsu ⁶, Yasutaka Okita ⁷, Kosuke Ebina ⁸, Yonsu Son ⁹, Naofumi Yoshida ^{9,10}, Ryu Watanabe ¹⁰, Ryota Hara ¹¹, Mai Yamashita ¹, Yoko Nose ¹, Yuzuru Yamamoto ¹, Takaichi Okano ¹, Keisuke Nishimura ¹, Yo Ueda ¹, Sho Sendo ¹, Motomu Hashimoto ¹⁰, Ryosuke Kuroda ³, Jun Saegusa ¹



Test the T2T approach

- 32 161 patient visits
- Japanese multicentre observational registry between 2014 to 2021

Compare YORA vs EORA vs vEORA (>75yo)

- The proportion of patients **>75 years** of age increased from **16.5% to 26.9%**
- The proportion of RA patients >75 years of age achieving remission and LDA significantly increased from **62.2% to 78.2%** ($P < 0.001$)
- Increase of b/tsDMARDs utilization
- Lower rates and dose of GC use**
- Same csDMARDs use
- MTX** positive factor for LDA/REM
- CCP/RF+, previous b/tsDMARDs, GC predicted worse outcome**

- Αύξηση χρήσης των IL6i και των tsDMARDs** (IL6 ισχυρότερη παρουσία στην EORA)
- Αφαίρεση GC** οδήγησε σε λιγότερες συνοσηρότητες (διακοπές θεραπείας)

Συμπερασματικά

- Η έναρξη της PA σε ηλικία > 65yo αποτελεί **ξεχωριστό παράγοντα για πιο επιθετική νόσο**
- **¼ ασθενων με PA** ανήκουν σε αυτή την κατηγορία και αυτό το ποσοστό αυξάνεται
- Η ΔΔ έχει σημασία στην έγκαιρη αναγνώριση της νόσου (**σύντομη η εμφάνιση βλάβης**)
- Η **προσέγγιση T2T είναι απαραίτητη** και ακόμα περισσότερο σε πρώιμα στάδια (ειδικά αν χρησιμοποιηθούν **TNFα inh**)
- Η προσέγγιση T2T είναι **ανεκτή και οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα**
- Η **IL6i αναστολή** προσφέρει **καλύτερη αποτελεσματικότητα σε εξωαρθρικές εκδηλώσεις και συστηματικά συμπτώματα**, με οριακά περισσότερες πιθανότητες για λοιμώξεις
- Οι **JAKi** είναι το ίδιο αποτελεσματικοί, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή
- IL6i και JAKi πιο αποτελεσματικά από TNFi , **υψηλότερα ποσοστά παραμονής** στη θεραπεία αλλά και **υψηλότερα ποσοστά λοιμώξεων**