

ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ DMARDs ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Πανταζή Λαμπρινή

Επιστημονικός συνεργάτης Ρευματολογικής
Μονάδας-Σισμανόγλειο Νοσοκομείο

DMARD: τροποποιητικά της νόσου φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονωδών αρθροπαθειών

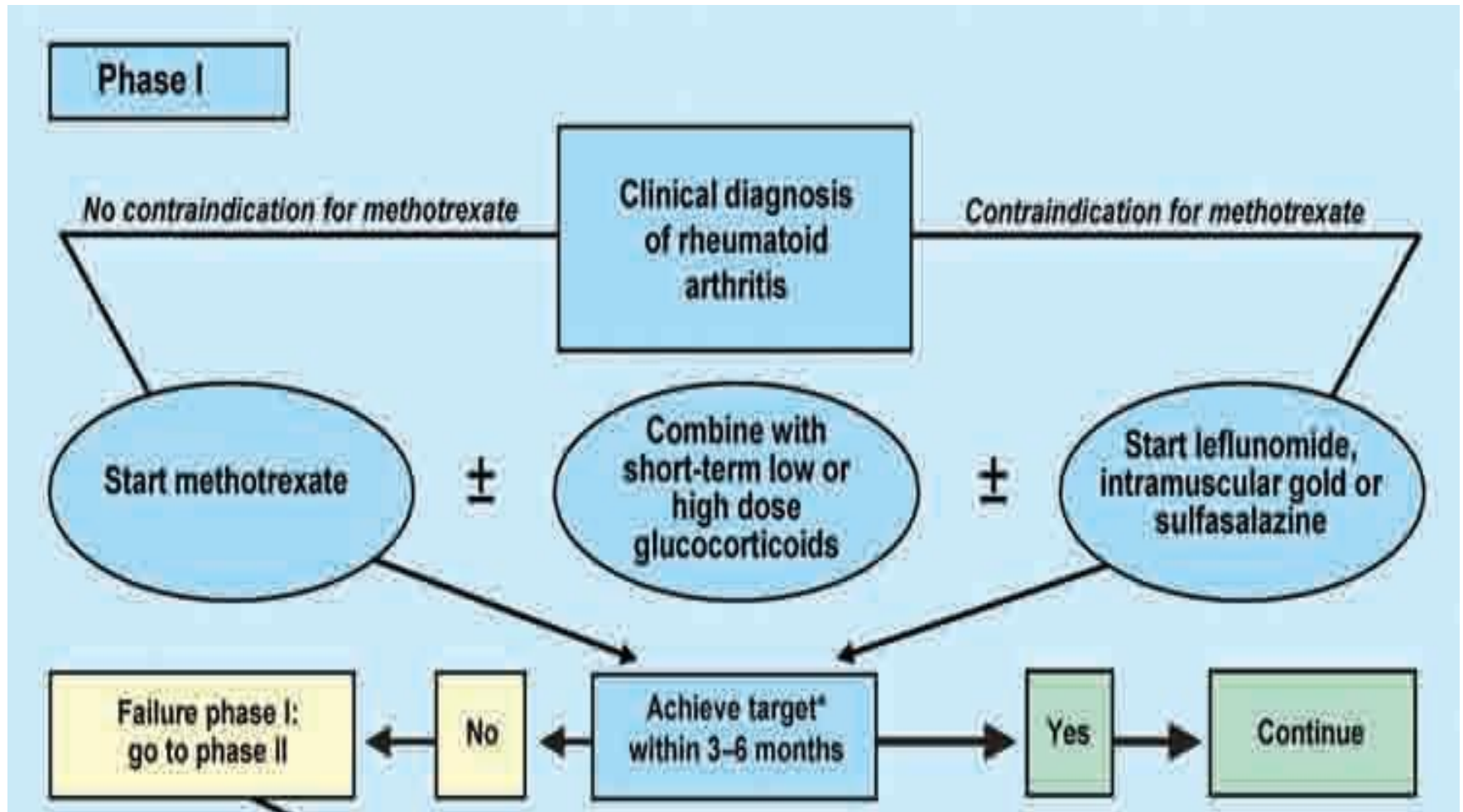
Κριτήρια για να χαρακτηριστεί/ταξινομηθεί ένα φάρμακο ως DMARD:

- καθυστερημένη έναρξη δράσης
- επίδραση σε δείκτες φλεγμονής(↓ ΤΚΕ και CRP)
- βελτίωση λειτουργικού επιπέδου ασθενούς(HAQ)
- επιβράδυνση ρυθμού ακτινολογικής εξέλιξης (RA,/Larsen,Sharp index)

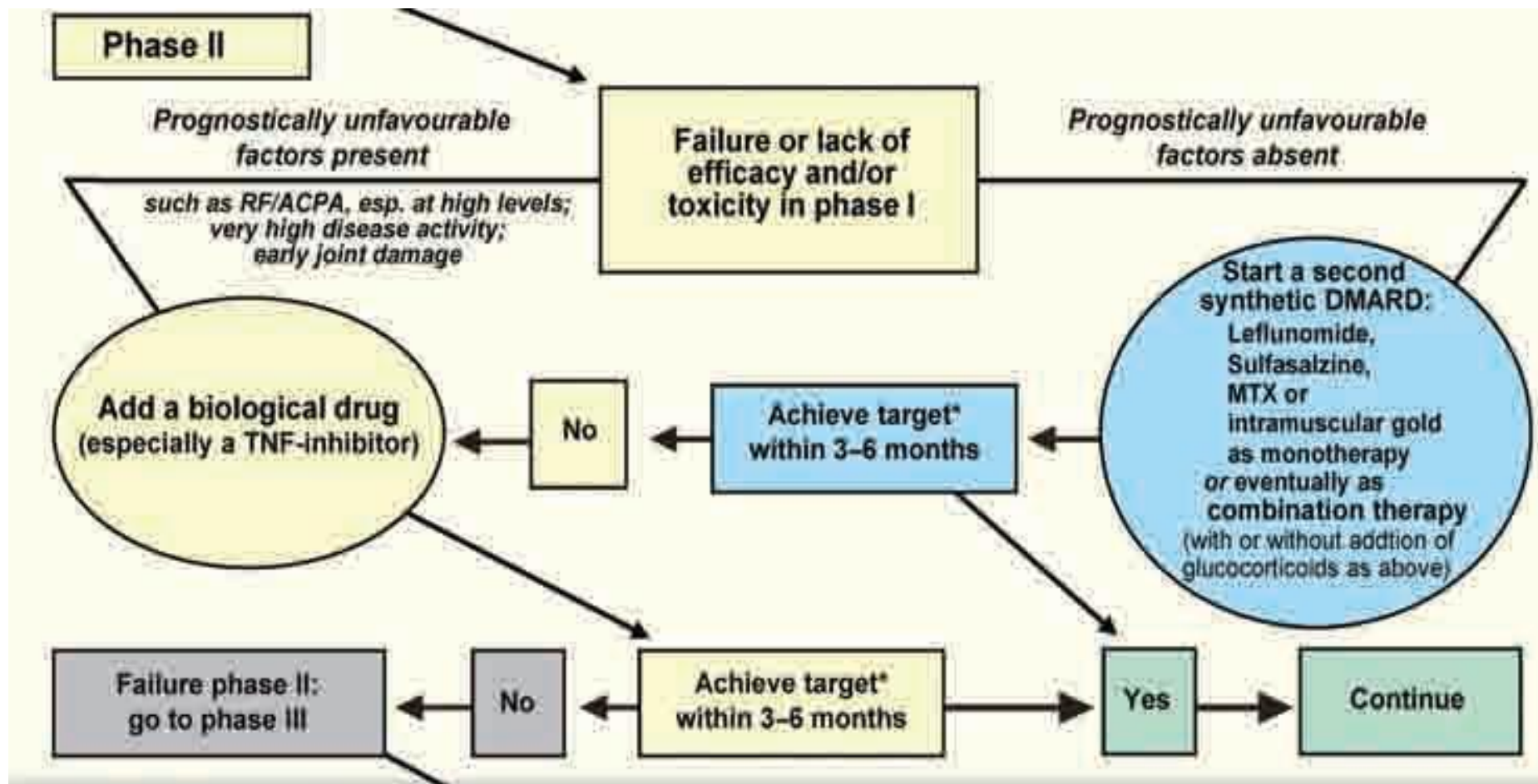
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Μεθοτρεξάτη
- Λεφλουνομίδη
- Σουλφασαλαζίνη
- Υδροxyχλωροκίνη
- Άλατα χρυσού
- Κυκλοσπορίνη
- D-πενικιλλαμίνη
- Μινοκυκλίνη
- Δεν πληρούν και τα 4 κριτήρια
- Διαφορές σε τοξικότητα,συμμόρφωση
- Μακροχρόνιο όφελος

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



Η χρήση των DMARDS διαχρονικά

◁1980: χρυσός im

1980-1990:

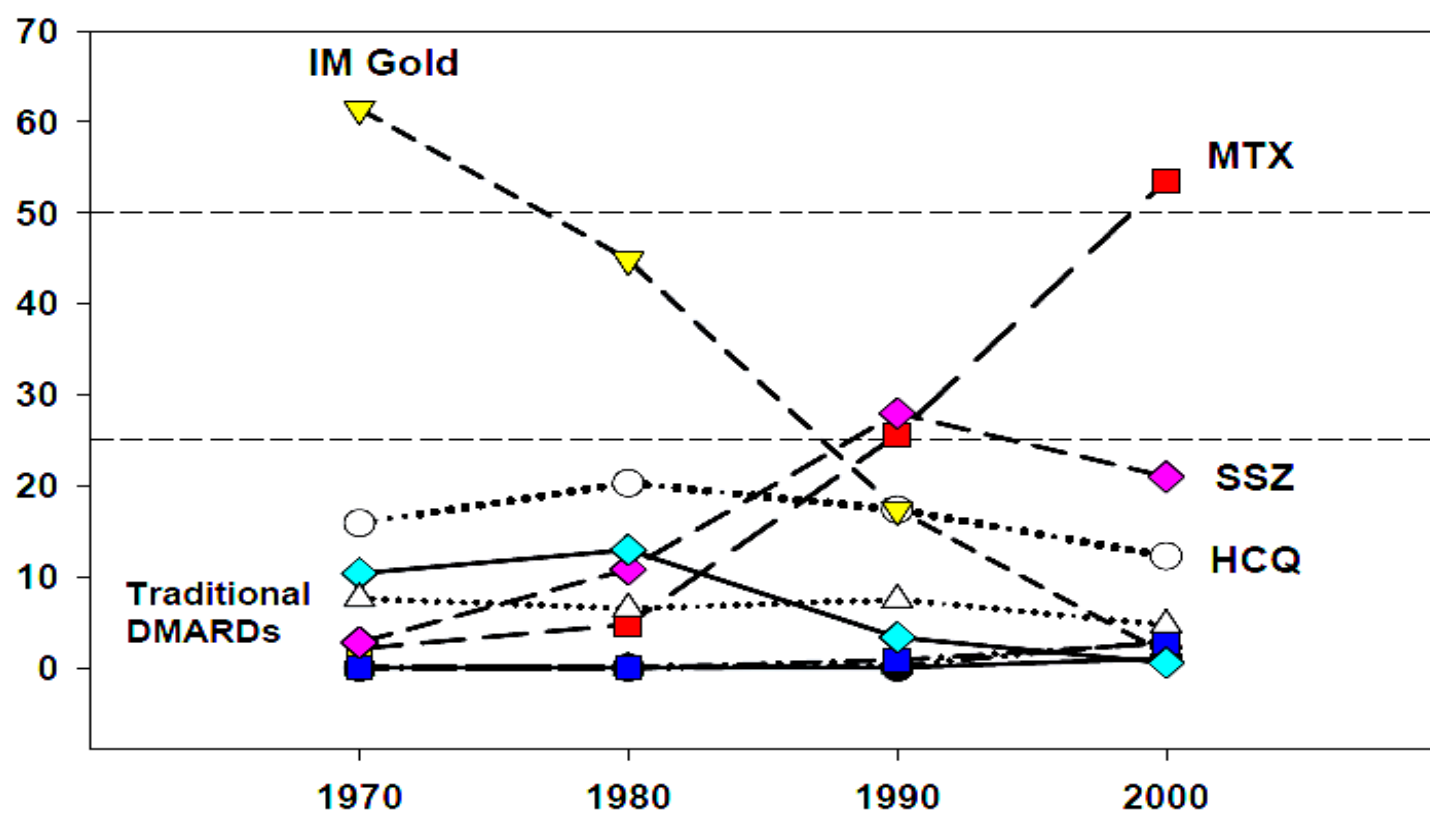
σουλφασαλαζίνη

MTX στις ΗΠΑ

Τέλη 1990ς : MTX

Table 4 Percentage of patients with current or previous (ever) use of various DMARDs in QUEST-RA, including 5,499 patients from 61 clinics in 21 countries

DMARD	(%)
Prednisone	72
Intramuscular gold	23
Antimalarials	42
Sulfasalazine	46
Methotrexate	86
Any biological agent	24
Leflunomide	22
Cyclosporin A	9.6
Azathioprine	7.5
D-penicillamine	6.9



ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

- Αποτελεσματικότητα : κλινικές μελέτες παρατήρησης + RCTs
Weinblatt,Kremer,Sany and coll.
- Διατήρηση της αποτελεσματικότητας :μακροχρόνιες-έως 11 χρόνια-
αναλύσεις δεδομένων δείχνουν ότι η θεραπεία με MTX συνεχίζεται για
σημαντικά μεγαλύτερο διάστημα σε σχέση με άλλα DMARD→
αποτελεσματικότητα και καλή ανοχή
 - › 5 έτη θεραπείας MTX 57%
 - άλλα DMARD 20-25%
- Επιβράδυνση ακτινολογικής εξέλιξης κυρίως στους ασθενείς με καλή
κλινική ανταπόκριση
- Choi et al. MTX και ΣΣΖ more cost-effective

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis

Katrina E. Donahue, MD, MPH; Gerald Gartlehner, MD, MPH; Daniel E. Jonas, MD, MPH; Linda J. Lux, MPA; Patricia Thieda, MA; Beth L. Jonas, MD; Richard A. Hansen, PhD; Laura C. Morgan, MA; and Kathleen N. Lohr, PhD

- Δεδομένα από 23 συγκριτικές μελέτες με τουλάχιστον 100 ασθενείς και 12 εβδομάδες παρακολούθηση η καθεμία
- Η μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη και σουλφασαλαζίνη εμφανίζει παρόμοια **κλινική αποτελεσματικότητα** η οποία δεν διαφέρει από τη μονοθεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (adalimumab, etanercept, infliximab)
- Μονοθεραπεία με anti-TNF : ανώτερη της μονοθεραπείας με MTX στα ακτινολογικά οφέλη-παρόμοια αποτελέσματα στα ACR κριτήρια
- **Συνδυασμός βιολογικών παραγόντων με μεθοτρεξάτη :**
μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα έναντι της μονοθεραπείας είτε με μεθοτρεξάτη είτε με βιολογικό παράγοντα

Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis

Kalle J. Aaltonen¹, Liisa M. Virkki², Antti Malmivaara³, Yrjö T. Konttinen^{2,4*}, Dan C. Nordström⁵, Marja Blom⁶

- Μετα-ανάλυση 26 διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών
- Η μονοθεραπεία με MTX δεν διαφέρει σε κλινική αποτελεσματικότητα (ACR20, ACR50, ACR70) από τη μονοθεραπεία με βιολογικούς παράγοντες
- “MTX performs nearly identically considering both efficacy and safety aspects with a margin of costs”

Ασφάλεια

Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research

C Salliot,¹ D van der Heijde²

- Συστηματική ανασκόπηση 88 δημοσιευμένων μελετών
- 12,7 έτη θεραπείας-διακοπή λόγω τοξικότητας:
 - MTX 10-37%
 - SSZ 17-52%
 - D-PEN 24-55%
 - ΧΡΥΣΟΣ 22-64%
 - HCQ 10-14%

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

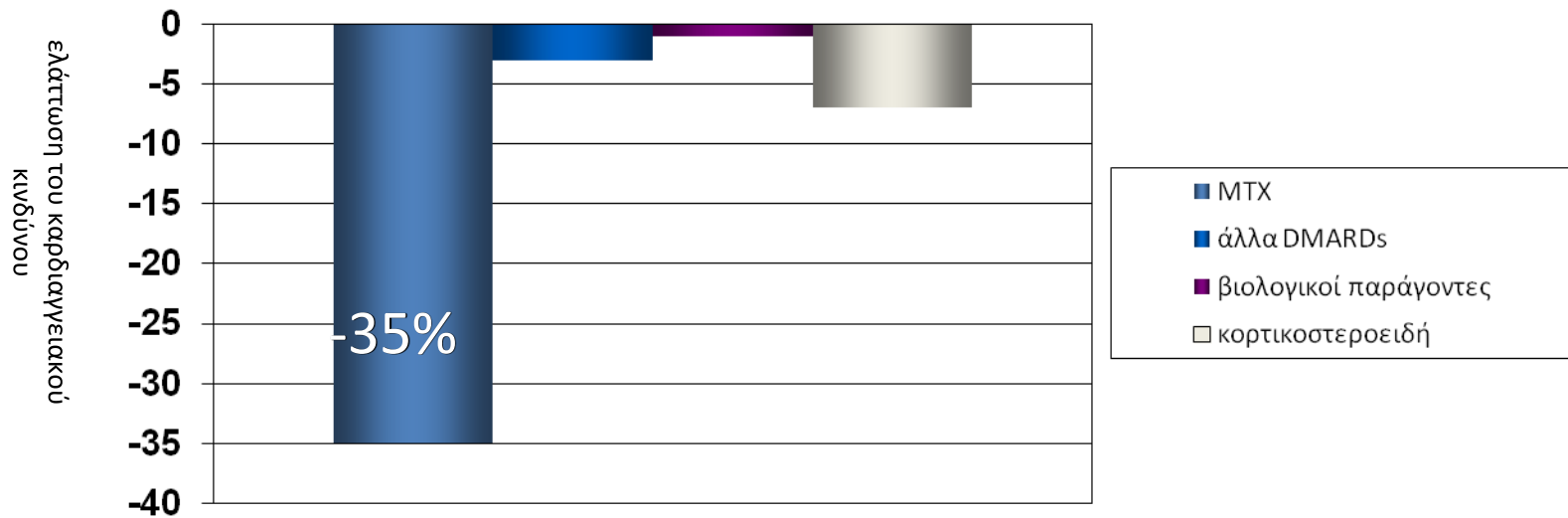
- 52-65% : Γαστρεντερικές διαταραχές, παρόμοια επίπτωση ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας
- Αύξηση ηπατικών ενζύμων:
 - 69-88% τα 4 πρώτα χρόνια
 - 15% στους 79 μήνες
- Νευρολογικές εκδηλώσεις (κεφαλαλγία, κόπωση, ίλιγγος) : 21-38%
- Λευκοπενία : 20-25%
- Δερματολογικές εκδηλώσεις
- 15 περιστατικά πνευμονίτιδας μεταξύ 3463 ασθενών
Θεωρείται οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας που συμβαίνει συνήθως νωρίς κατά τη θεραπεία
Δεν φαίνεται να αποτελεί πρόβλημα στη μακροχρόνια χορήγηση της MTX

Ασφάλεια

- **Λοιμώξεις:** η μακροχρόνια χορήγηση MTX δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων (HZV, περι/μετεγχειρητικές λοιμώξεις- 8,3% σε διάστημα 3 ετών).
- **Ηπατοτοξικότητα :** 13% ασθενών με αύξηση ηπατικών ενζύμων > 2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
3,7% ασθενών : οριστική διακοπή θεραπείας λόγω ηπατοτοξικότητας
Ηπατική κίρρωση/ίνωση: 1 μελέτη 2,7% επίπτωση ίνωσης μετά 4 έτη θεραπείας
2 μελέτες με διενέργεια βιοψιών ήπατος κανένα περιστατικό
- **Κακοήθειες/λέμφωμα:** ανεπαρκή δεδομένα, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις συσχέτισης
- **Θνητότητα:** χωρίς διαφορές από την ομάδα που δεν ελάμβανε MTX

Η MTX οδηγεί σε σημαντική ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 35%

σε αντίθεση με άλλα DMARDs και βιολογικούς παράγοντες
σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (N=16752)



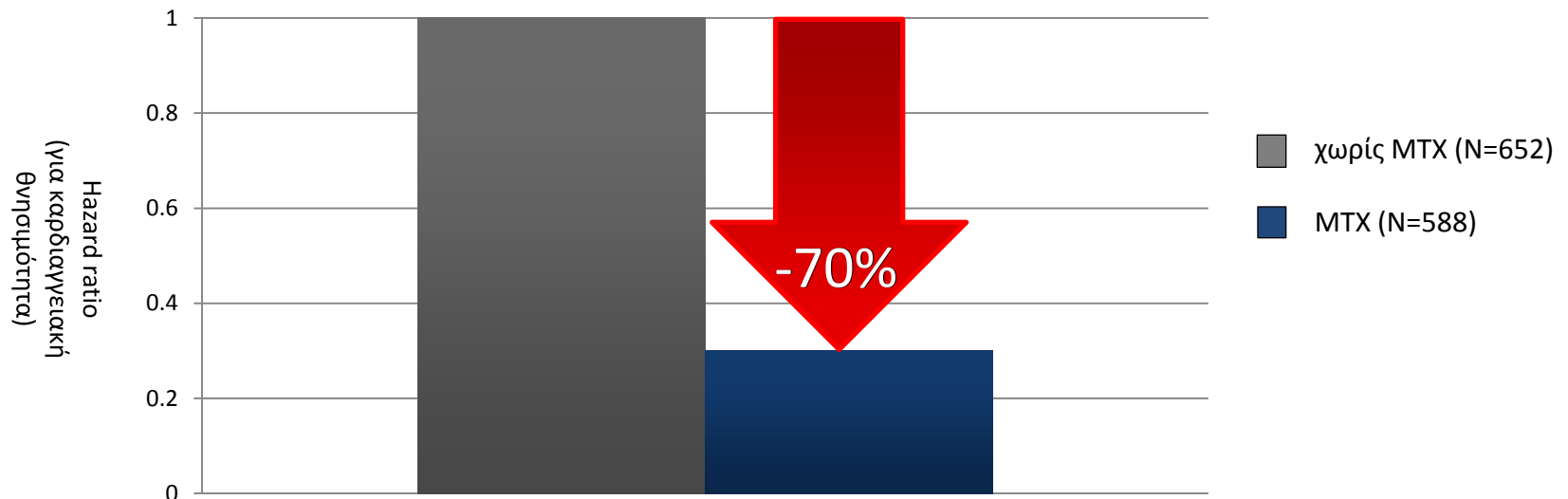
Η MTX οδηγεί σε ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 70%

σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (N=1240)

Articles

🕒 Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study

Hyon K Choi, Miguel A Hernán, John D Seeger, James M Robins, Frederick Wolfe



Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study

Tracey E Toms^{1,2}, Vasileios F Panoulas¹, Holly John¹, Karen MJ Douglas¹ and George D Kitas^{1,2}

¹Department of Rheumatology, Dudley Group of Hospitals NHS Trust, Russells Hall Hospital, Dudley, West Midlands, DY1 2HQ, UK

²ARC Epidemiology Unit, Manchester University, Oxford Road, Manchester, M13 9PT, UK

Corresponding author: George D Kitas, gd.kitas@dgoh.nhs.uk

Received: 1 Apr 2009 Revisions requested: 11 May 2009 Revisions received: 22 Jun 2009 Accepted: 16 Jul 2009 Published: 16 Jul 2009

Arthritis Research & Therapy 2009, 11:R110 (doi:10.1186/ar2765)

This article is online at: <http://arthritis-research.com/content/11/4/R110>

© 2009 Toms *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

“The prevalence of the metabolic syndrome in RA varies according to the definition used. MTX therapy, unlike other DMARDs or glucocorticoids, independently associates with a reduced propensity to metabolic syndrome, suggesting a drug-specific mechanism, and makes MTX a good first-line DMARD in RA patients at high risk of developing the metabolic syndrome, particularly those aged over 60 years”

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

- 751 ρευματολόγοι από 17 χώρες (Ευρώπη, Αμερική, Αυστραλία) κατέθεσαν τις απόψεις τους σχετικά με τη χρήση της MTX στη ρευματοειδή αρθρίτιδα μετά από διεξοδική έρευνα της βιβλιογραφίας και κατέληξαν σε κοινά αποδεκτές συστάσεις μετά από μεταξύ τους συζήτηση
- Υψηλότερες αρχικές δόσεις MTX (12.5-20 mg/εβδομάδα) έχουν αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικές από μικρότερες δόσεις (5-10 mg/εβδομάδα) χωρίς πρόσθετη τοξικότητα
- Η κλινική αποτελεσματικότητα της MTX είναι δοσο-εξαρτώμενη

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

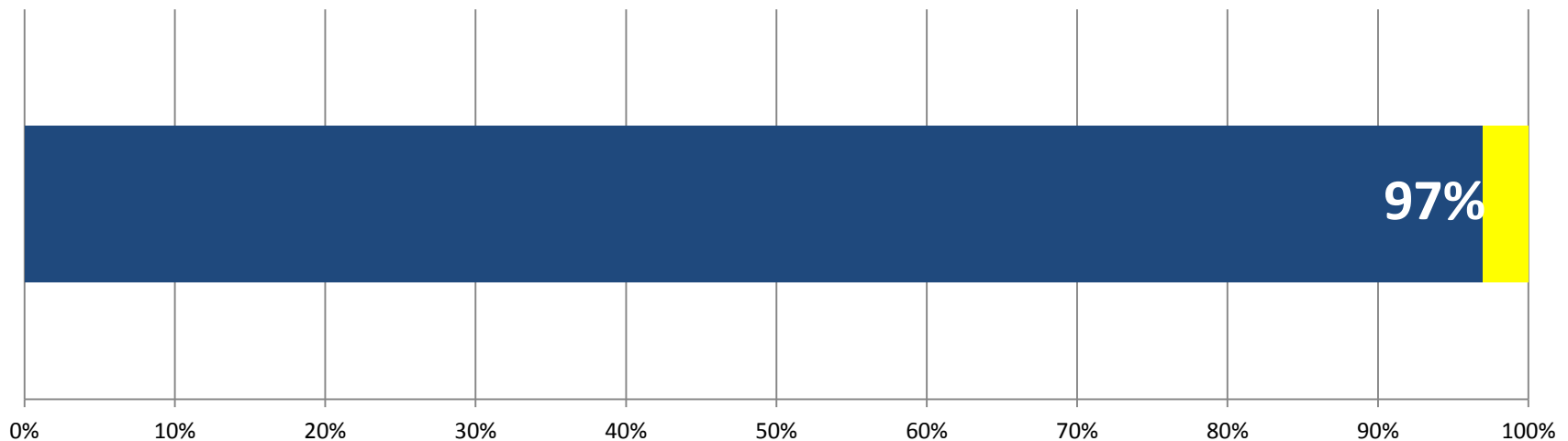
Η άμεση και επιθετική θεραπεία με *υψηλές δόσεις MTX (20-30 mg/εβδομάδα)* εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα συγκριτικά με *μικρότερες δόσεις (7.5-15 mg/εβδομάδα)*

Η per os χορήγηση της MTX χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά πτωχή βιοδιαθεσιμότητα

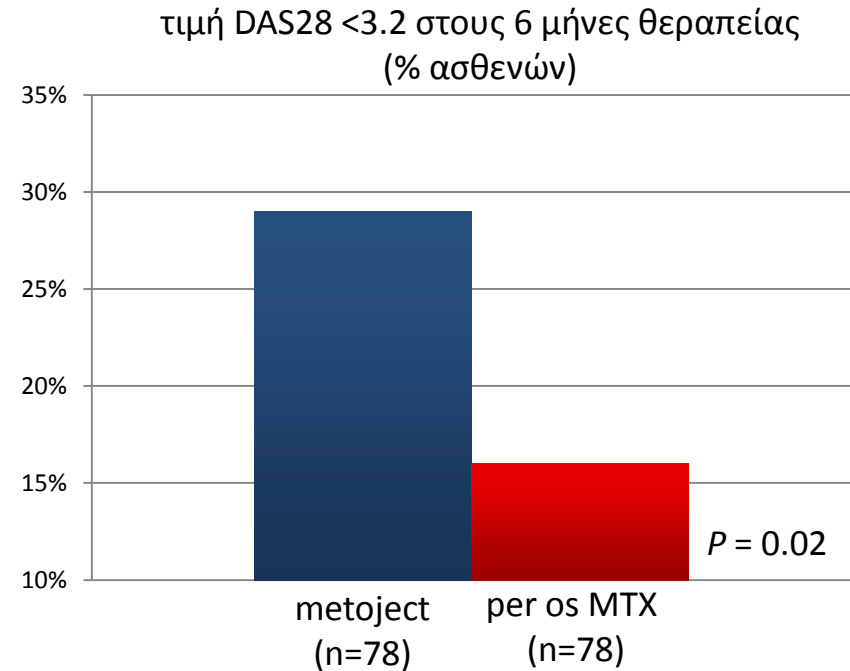
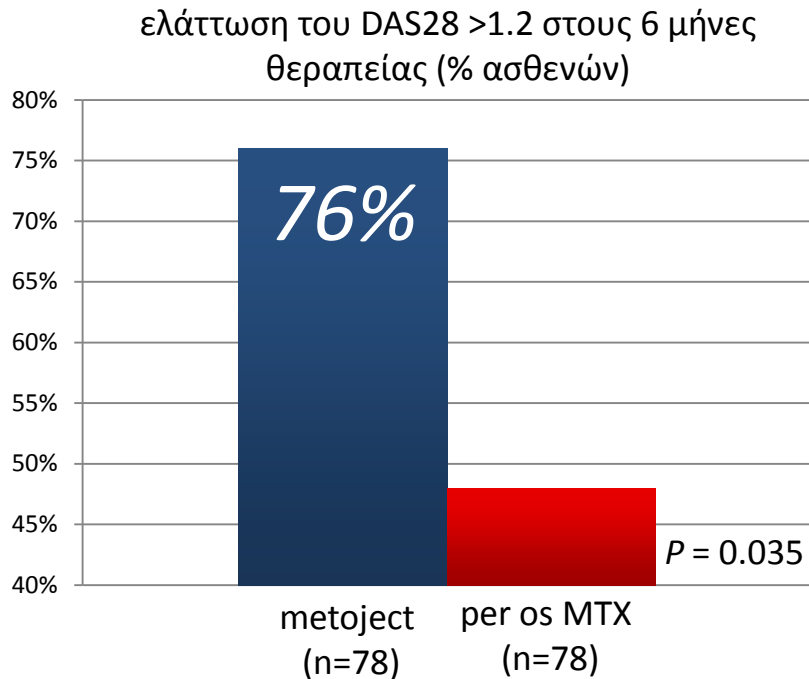
- Η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση είναι περίπου 70% για δόσεις έως 10 mg/m².
- Σε υψηλότερες δόσεις η βιοδιαθεσιμότητα μειώνεται δραματικά εξαιτίας του κορεσμού του μηχανισμού απορρόφησης της MTX.
- Έχει αποδειχθεί ότι μετά από per os χορήγηση σε δόσεις ≥ 12 mg/m², η MTX δεν απορροφάται ικανοποιητικά.

Η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση είναι εξαιρετικά απρόβλεπτη

- Στους ενήλικες η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση κυμαίνεται μεταξύ **21-96 %**
- Η παρεντερική χορήγηση εγγυάται τις αναγκαίες υψηλές δόσεις MTX ($\geq 20\text{mg}/\text{εβδομάδα}$)
- Η εξαιρετικά υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (97%) επιτρέπει τον επακριβή έλεγχο της δοσολογίας



Κλινική αποτελεσματικότητα της s.c. vs. της per os χορήγησης της MTX

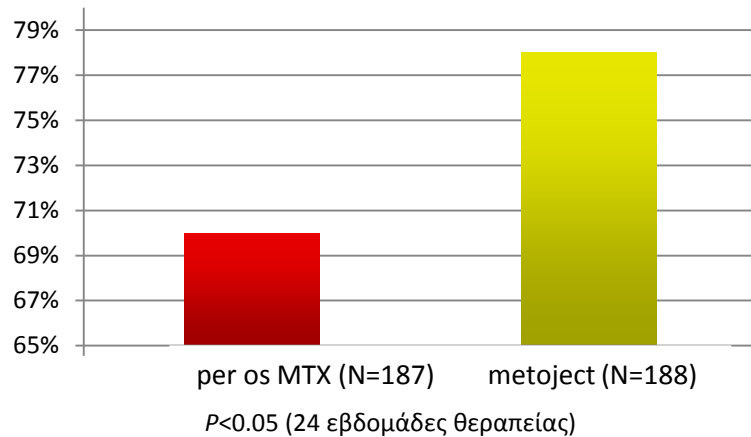


Περισσότεροι από 3 στους 4 ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται αρχικώς στην per os MTX, ανταποκρίνονται μετά από χορήγηση MTX s.c.

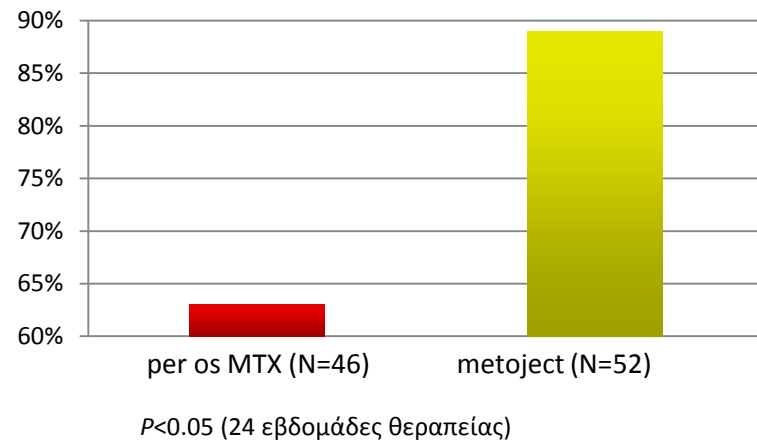
Κλινική αποτελεσματικότητα της s.c. vs. της per os χορήγησης της MTX (II)

- Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη
- 375 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ($\text{DAS28} \geq 4$) τυχαιοποιήθηκαν είτε σε s.c. είτε σε per os χορήγηση της ίδιας δόσης MTX

ACR20 (% ασθενών)



ACR20 (% ασθενών*)

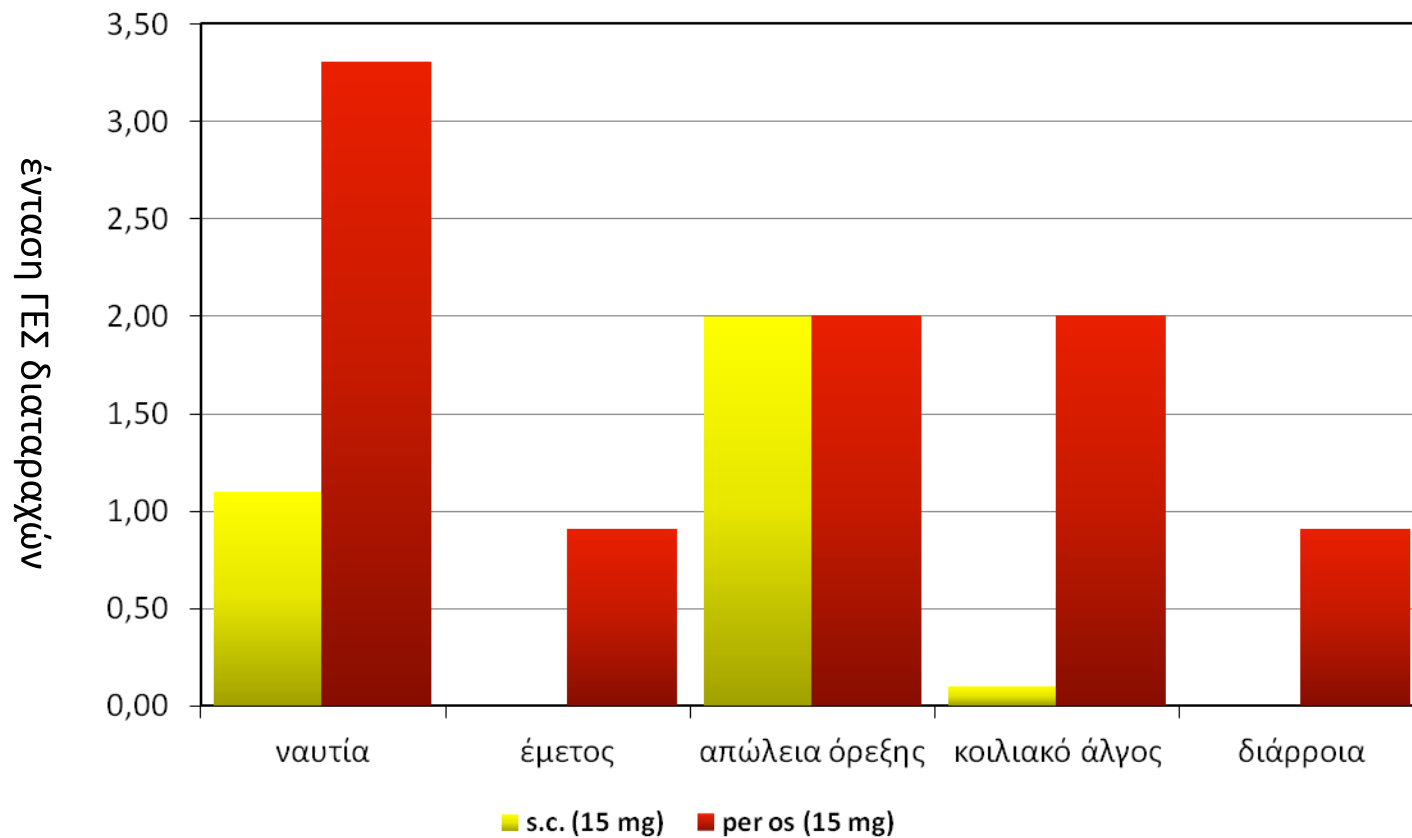


* Ασθενείς με διάρκεια νόσου > 1 έτος

Κλινική αποτελεσματικότητα της s.c. vs. της per os χορήγησης της MTX (III)

- 33 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε 17.5 mg/εβδομάδα per os MTX συνέχισαν με s.c.
- Η αρχική δόση των 7.5 mg/εβδομάδα αυξήθηκε προοδευτικά κατά 2.5 mg κάθε 2^η εβδομάδα μέχρι τα 25 mg/εβδομάδα
- Μετά από 12 εβδομάδες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του DAS28 ($P=0.015$)
- Ακόμα μεγαλύτερη μείωση του DAS28 παρατηρήθηκε μετά από 24 εβδομάδες ($P=0.014$)

Γαστρεντερικές διαταραχές της p.os MTX vs s.c.

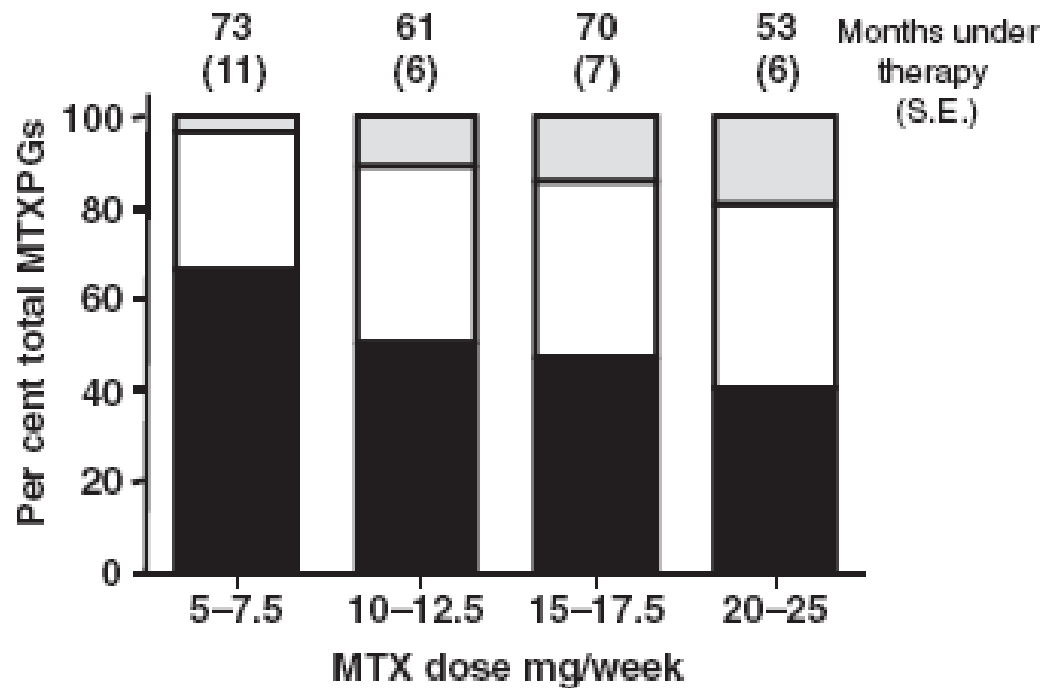


Σύνοψη: MTX per os vs s.c.

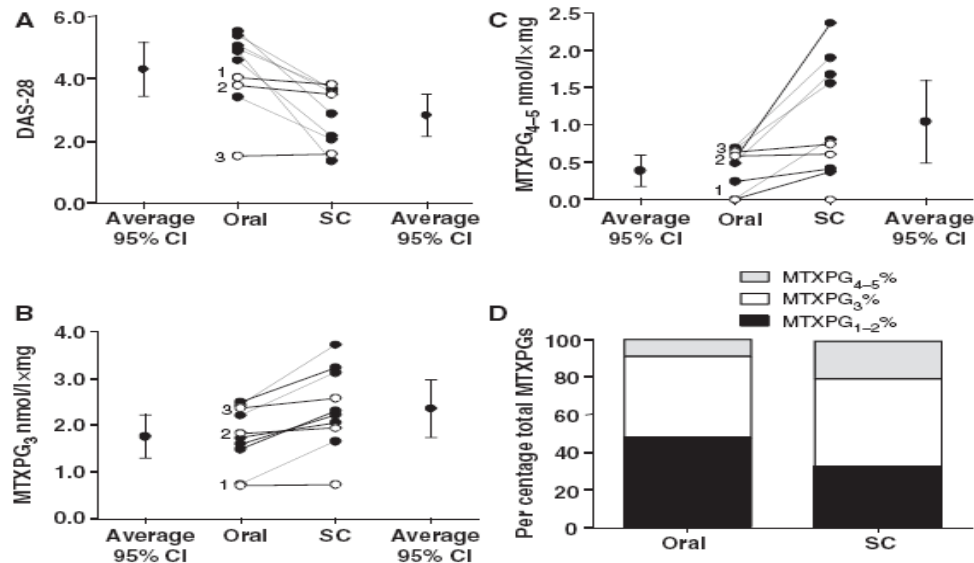
	per os MTX	metoject
Επίτευξη υψηλών δόσεων για αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονής	πρακτικά πολύ δύσκολη	απολύτως εφικτή λόγω υψηλής συγκέντρωσης και μονοδόσεων
Βιοδιαθεσιμότητα	πτωχή, απρόβλεπτη (21-96%)	σταθερά >97%
Έλεγχος της δοσολογίας	?	επακριβής
Γαστρεντερικές διαταραχές	συχνές	σπάνιες
Συμμόρφωση ασθενών	πτωχή μόλις 37% στα 5 έτη	υψηλή >80% για περισσότερα από 4 έτη
Κλινική αποτελεσματικότητα	υψηλότερη κλινική αποτελεσματικότητα του metoject έναντι της per os MTX	

Φαρμακοκινητική της MTX

- Η MTX μεταβολίζεται ενδοκυττάρια από την πολυγλουταμολυσυνθετάση σε πολυγλουταμικά παράγωγα (MTXPGs)
- Ως εκ τούτου 2-7 γλουταμινικά παράγωγα προστίθενται στο αρχικό φάρμακο
- Ανάλογα με τον αριθμό των παραγώγων μιλάμε για MTXPGs βραχείας αλύσου (1-2) ,μακράς αλύσου (3) και πολύ μακράς αλύσου (4-5).
- Η δραστηριότητα της MTX εξαρτάται από την συγκέντρωση των MTXPGs στο εσωτερικό του κυττάρου αλλά και από το μέγεθος της αλύσου.
- Ο χρόνος παραμονής των MTXPGs στο εσωτερικό του κυττάρου εξαρτάται από το μέγεθος της αλύσου. Όσο μεγαλύτερο το μέγεθός της τόσο αυξάνεται ο χρόνος παραμονής της μέσα σε αυτό .



Ο σχηματισμός MTXPGs μακράς και πολύ μακράς αλύσου εξαρτάται από την δόση χορήγησης αλλά και από τον χρόνο έκθεσης



Η αλλαγή από peros σε sc MTX συνοδεύτηκε από:

- Μείωση του DAS28 κατά **31%**
- Αύξηση του ποσοστού MTXPG₃ κατά **37%**
- Αύξηση του ποσοστού MTXPG₄₋₅ κατά **132%**

Η μείωση στο DAS28 σχετίζεται με την αύξηση του ποσοστού των MTXPG₃ και MTXPG₄₋₅

Effects of Changing from Oral to Subcutaneous Methotrexate on Red Blood Cell Methotrexate Polyglutamate Concentrations and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis

LISA K. STAMP, MURRAY L. BARCLAY, JOHN L. O'DONNELL, MEI ZHANG, JILL DRAKE, CHRISTOPHER FRAMPTON, and PETER T. CHAPMAN

Journal of Rheumatology 2011

- Η αλλαγή της οδού χορήγησης από per os σε SC MTX συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση των MTXPGs μακράς και πολύ μακράς αλύσου , οι συγκεντρώσεις αυτές συσχετίζονται με σημαντική μείωση της ενεργότητας της νόσου
- Ο χρόνος μέχρι την σταθεροποίηση των γλουταμιτών μακράς αλύσου είναι πολύ μικρότερος σε σχέση με την per os , κάτι που εξηγεί το γιατί οι ασθενείς που ξεκινούν με sc MTX , έχουν πιο άμεση ανταπόκριση σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν Per Os .

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί τη βάση της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

“Methotrexate is considered the anchor drug in rheumatoid arthritis”

Recommendations

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

ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗ

- **Σουλφαπυριδίνη + 5-αμινο σαλικυλικό οξύ**
- Στις περισσότερες κλινικές μελέτες για τη RA : σχεδόν παρόμοια αποτελεσματικότητα με MTX, LEF, Gold im
- Παρενέργειες : συνήθως τους πρώτους 6 μήνες, αναστρέψιμες
 συχνότερα ΓΕΣ, Δέρμα
 ακοκκιοκυτταραιμία
 Α: παροδική ολιγοσπερμία
 Γ : ασφαλής κατά την εγκυμοσύνη
- Α ποφεύγεται σε έλλειψη G6PD
- Δοσολογικό σχήμα: σταδιακή αύξηση κατά 0,5mg /w
 2-2,5 g/d μέγιστη δόση

ΛΕΦΛΟΥΝΟΜΙΔΗ

- Αναστέλλει τη σύνθεση των πυριμιδινών-υπερπλασία Τ-κυττάρων
- Κλινικές μελέτες σε RA: μέτρια/σοβαρή νόσο πρώιμη και μη
μονοθεραπεία: παρόμοια με MTX,SSZ ως προς την
κλινική αποτελεσματικότητα
ανασταλτική επίδραση σε ακτινολογική εξέλιξη
- Συνήθεις παρενέργειες: ΓΕΣ/κες διαταραχές,ηπατοτοξικότητα,υπέρταση
- Τερατογόνος δράση-2 χρόνια διακοπή προ σύλληψης/έκπλυση με
χολεστυραμίνη
- Δοσολογικό σχήμα: 10-20mg/d

**Sustained Remission and Reduced Radiographic
Progression with Combination Disease Modifying
Antirheumatic Drugs in Early Rheumatoid Arthritis** HEIDI

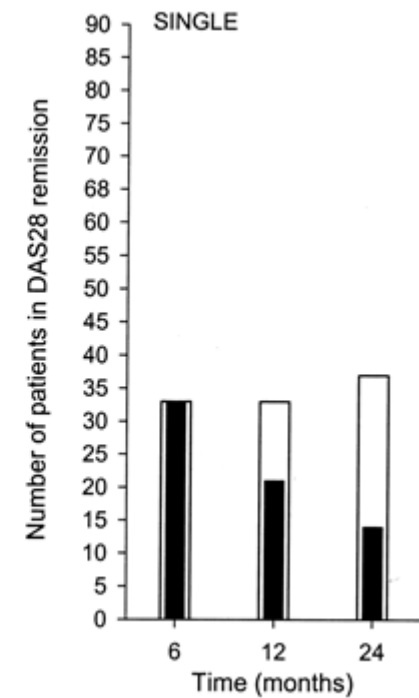
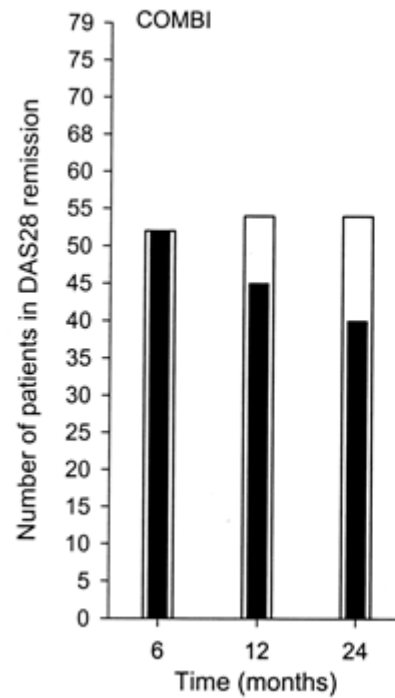
MÄKINEN, HANNU KAUTIAINEN, PEKKA HANNONEN, TIMO MÖTTÖNEN, MARJATTA
LEIRISALO-REPO, LEENA LAASONEN, MARKKU KORPELA, HARRI BLÅFIELD, MIKKO HAKOLA,
and TUULIKKI SOKKA

FIN-RACo

MTX,SSZ,HCQ,PRE

ACR: 20%-42%

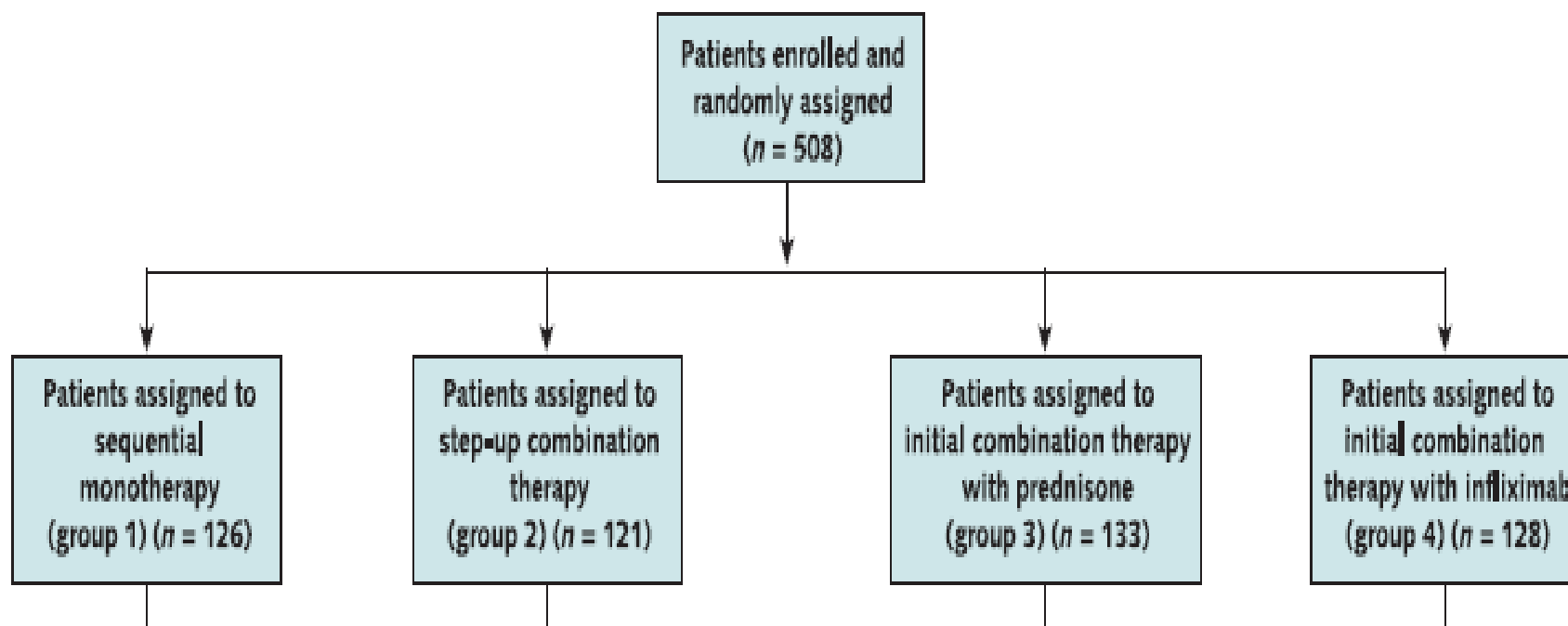
Ύφεση: αναστολή ακτινολογικής
εξέλιξης

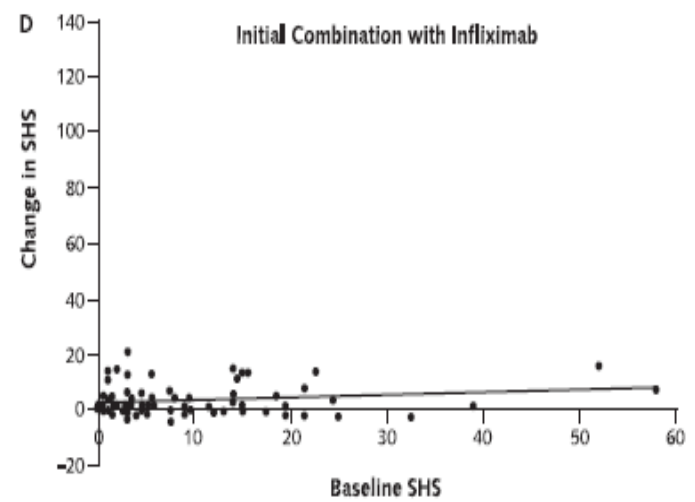
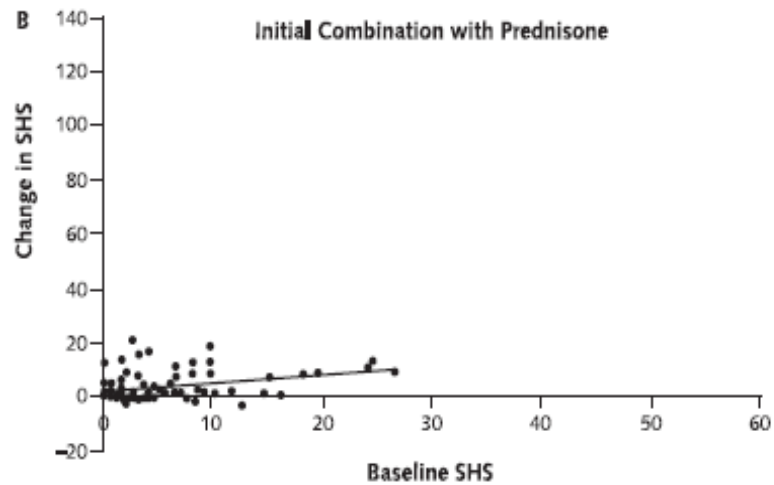
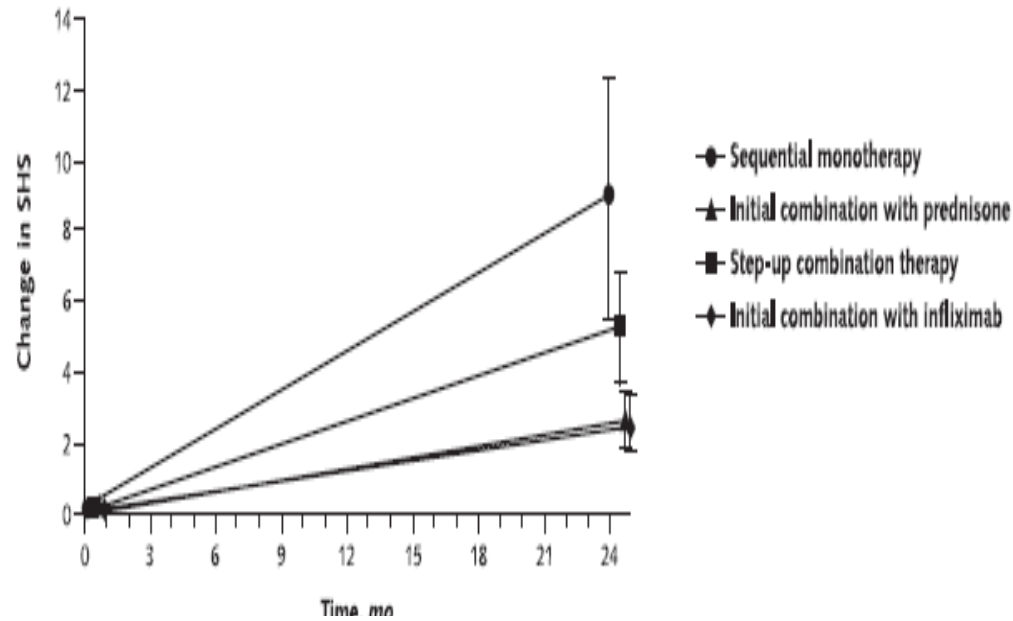


Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis

A Randomized Trial

Yvonne P.M. Goekoop-Rulterman, MD; Jeska K. de Vries-Bouwstra, MD; Cornelia F. Allaart, MD; Derkjen van Zeben, MD; Pit J.S.M. Kerstens, MD; J. Mieke W. Hazes, MD; Aelko H. Zwinderman, PhD; André J. Peeters, MD; Johanna M. de Jonge-Bok, MD; Constant Mallée, MD; Wim M. de Beus, MD; Peter B.J. de Sonnaville, MD; Jacques A.P.M. Ewals, MD; Ferdinand C. Breedveld, MD; and Ben A.C. Dijkmans, MD





Πρώιμη ΡΑ : τα DMARDs αποδεικνύονται ιδιαίτερα αποτελεσματικά
Εξ' αρχής συνδυαστική θεραπεία φαίνεται να παρέχει καλύτερο
κλινικό αποτέλεσμα και μικρότερης έκτασης ακτινολογική εξέλιξη

Συνδυαστική θεραπεία με συνθετικά DMARDs σε ασθενείς με ανεπαρκή στη μονοθεραπεία ανταπόκριση

Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

W Katchamart,^{1,2} J Trudeau,³ V Phumethum,¹ C Bombardier^{4,5}

Figure 3 American College of Rheumatology (ACR) response: MTX combination vs MTX monotherapy in MTX inadequate response group. CSA, ciclosporin; IM gold, intramuscular gold; LEF, leflunomide; LEV, levofloxacin; MTX, methotrexate.

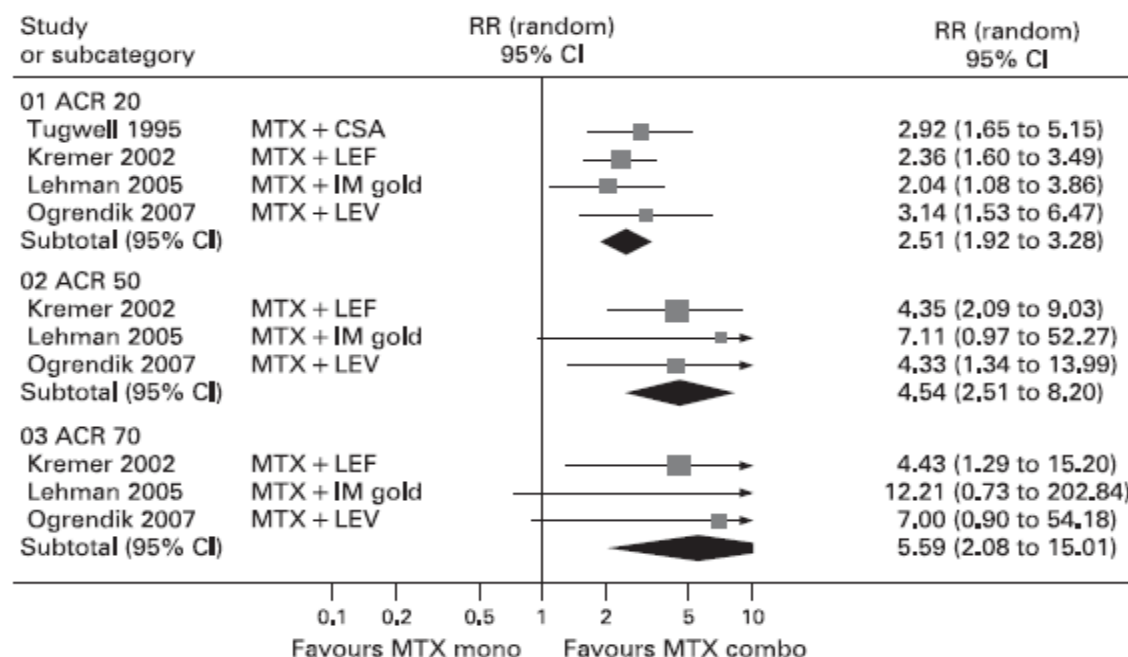
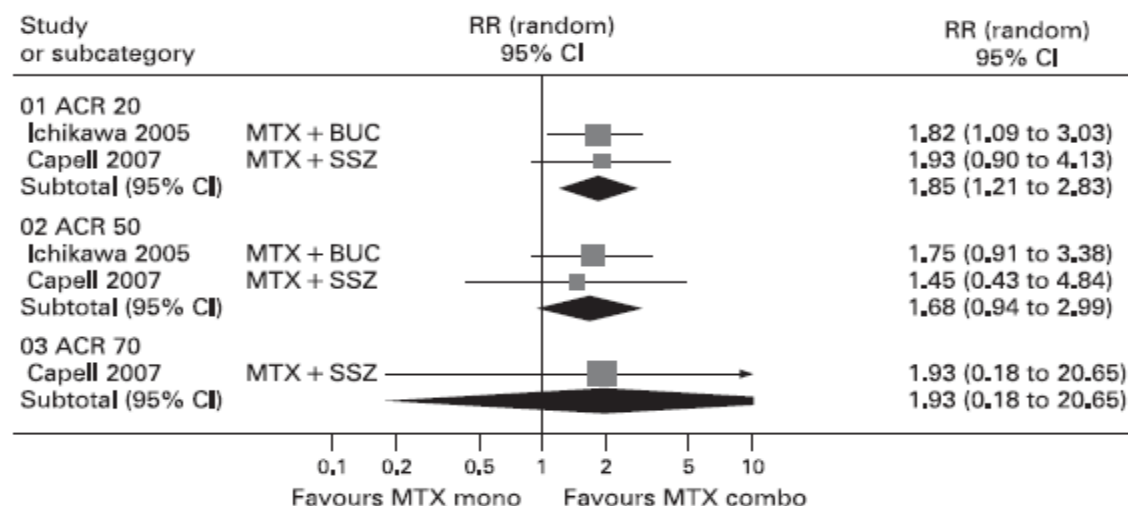


Figure 4 American College of Rheumatology (ACR) response: MTX combination vs MTX monotherapy in non-MTX inadequate response group. BUC, bucillamine; MTX, methotrexate; SSZ, sulfasalazine.



Ποια είναι η επίδραση της συνδυαστικής θεραπείας στην ακτινολογική εξέλιξη της ΡΑ

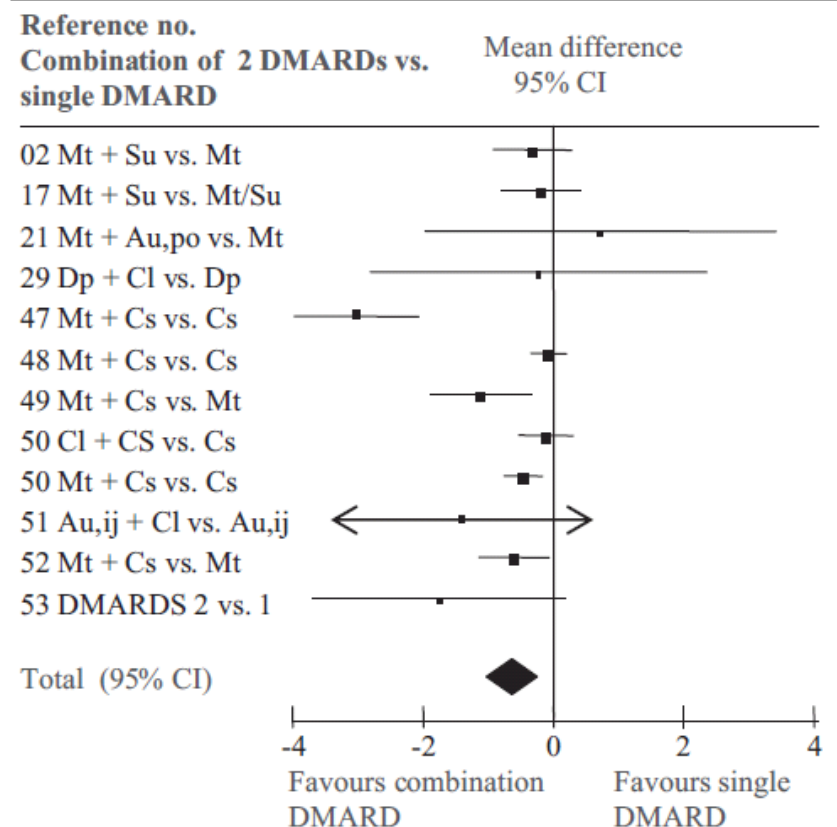
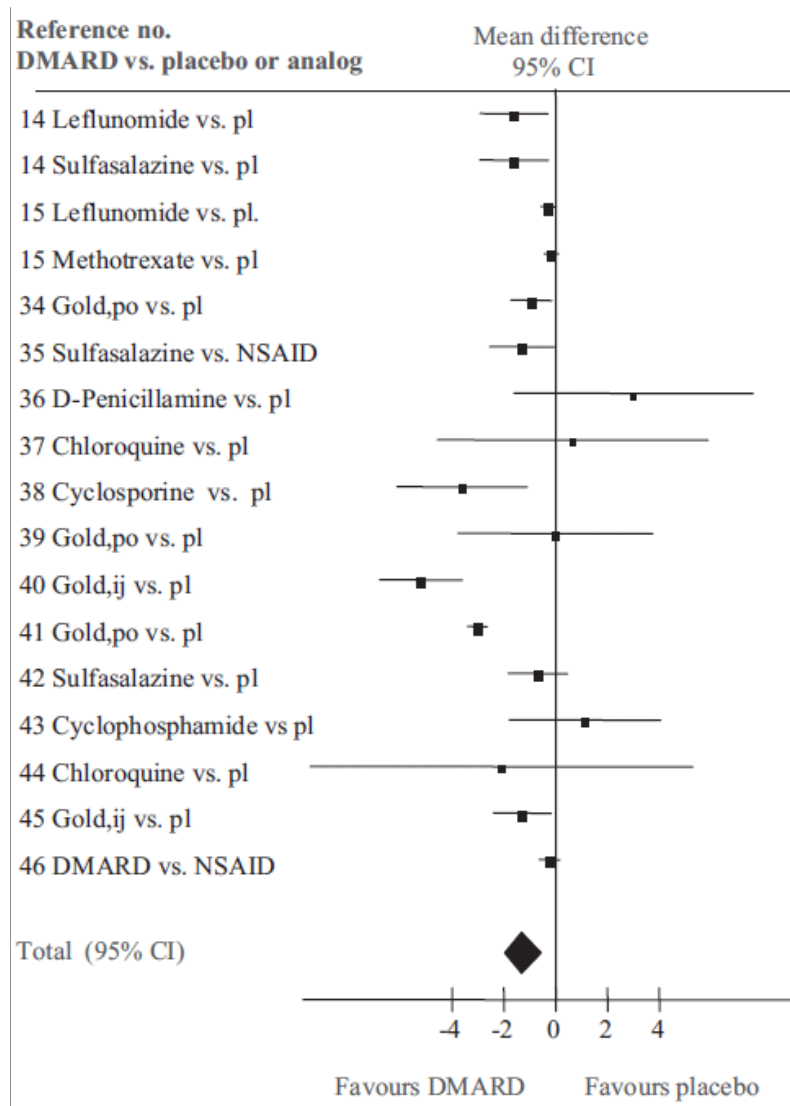


Figure 2. Forest plot of the findings of the meta-analysis of studies of 2 disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) versus 1 DMARD. The DMARDs that were used in the studies reported in reference 53 were methotrexate (Mt) and/or sulfasalazine (Su) and/or chloroquine (Cl) versus methotrexate or sulfasalazine or chloroquine. 95% CI = 95% confidence interval; Au = gold; po = per os; Dp = D-penicillamine; Cs = cyclosporin A; ij = injectable.

Μπορεί η κυκλοσπορίνη να χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση της ύφεσης στη RA; Η μελέτη CynAR II

Σχεδιασμός: Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης φάσης IV

Πληθυσμός ασθενών: 53 ασθενείς με RA διάρκειας <3y, που έφτασαν σε ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα νόσου εντός 6-8mo λαμβάνοντας MTX + αντι-TNF

Στη μελέτη εντάχθηκαν όσοι ασθενείς διέκοψαν τον αντι-TNF και ξεκίνησαν θεραπεία με MTX (15-20mg/wk) + CsA (2-3mg/Kg/d)

Διάρκεια παρακολούθησης: 12mo

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, το 42% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη CynAR II βρισκόταν σε ύφεση