



Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Νέστορας Αυγουστίδης
Ρευματολόγος, Επιμελητής Α΄
Ρευματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ



A poster for a webinar titled "Ανασκόπηση Ετήσιου Συνεδρίου EULAR 2022". The poster features a central graphic of a stylized human figure composed of various colored squares and circles. Text on the poster includes "WEBINAR" at the top, the title "Ανασκόπηση Ετήσιου Συνεδρίου EULAR 2022", and the date and time "Τετάρτη 29 Ιουνίου 2022 19:30 - 20:30". A "WEB ONLY" badge is also present. The poster is for the Greek Rheumatology Society (Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία) and the Hellenic Rheumatology Society (Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία). The logo of the University Hospital of Heraklion is visible in the top right corner. At the bottom, there is contact information for E.T.S. Events & Travel Solutions S.R.L. including address, phone, fax, email, and website.



BIOMARKERS TO PREDICT RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING TOFACITINIB OR TUMOUR NECROSIS FACTOR INHIBITORS

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ: Στην μελέτη ORAL Surveillance σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (ασθενείς ηλικίας ≥ 50 με μέτρια προς σοβαρή (RA) και ≥ 1 κλασικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου) η επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) ήταν ψηλότερη στο tofacitinib versus TNFi

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Να διερευνηθούν πιθανοί βιοδείκτες (biomarkers) που μπορούν να συσχετιστούν με τον αυξημένο κίνδυνο (VTE) στην ομάδα του tofacitinib στην **ORAL Surveillance**.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: exploratory post hoc analysis

1. **294 soluble, proteomic, genetic & antibody biomarkers εκτιμήθηκαν** (οι 79 έχουν γνωστό ρόλο στην φλεγμονή, στην πήξη, στην αγγειακή βιολογία και στην JAK/STAT σηματοδότηση)
2. Συλλογή ορού (BL) & μήνα (M)12 στις VTE περιπτώσεις σε αναλογία 4:1 με matched controls.
3. D-dimers αναλύθηκαν σε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 4362 τυχαίοποιημένοι ασθενείς

Κανένας βιοδείκτης δεν έδειξε σαφή μηχανιστική συσχέτιση με τον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) στην ομάδα του tofacitinib vs TNFi ούτε αναδείχθηκε η προγνωστική αξία κάποιου βιοδείκτη

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ: Αυτή η post hoc exploratory analysis δεν ανέδειξε κάποιο βιοδείκτη με προγνωστική αξία ή μηχανιστική συσχέτιση που θα μπορούσε να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) στην ομάδα του tofacitinib. Να τονιστεί ότι η μελέτη δεν είχε τέτοιο σχεδιασμό και δεν ήταν powered για να συγκρίνει biomarkers

Table 1. Summary of results from biomarker analyses

Biomarker	Key results
<i>Tier 1</i>	
C-reactive protein	<ul style="list-style-type: none">• No association with VTE in any treatment arm at BL or M12
D-dimer	<ul style="list-style-type: none">• Higher M12 levels were prospectively associated with greater risk of subsequent VTE with tofacitinib 10 mg BID<ul style="list-style-type: none">◦ For D-dimer, the same effect was observed with tofacitinib 5 mg BID
Thrombopoietin	<ul style="list-style-type: none">• Treatment specificity of effects could not be established
<i>Tier 2</i>	
Factor VIII	<ul style="list-style-type: none">• No clinically meaningful differences across treatment arms
Thrombin-antithrombin complex	
Tissue factor pathway inhibitor	
Plasminogen activator inhibitor-1	
Protein C	
Antithrombin	
Apolipoprotein C-III	
Leptin	
<i>Tiers 3 & 4</i>	
Exploratory proteomic assays (276 markers from multiplex panels)	<ul style="list-style-type: none">• Two biomarkers with no known relationship to VTE (angiogenin and TNFSF13B) showed significant associations with pulmonary embolism in the tofacitinib 10 mg BID arm<ul style="list-style-type: none">◦ Treatment specificity of effects could not be established for either analyte
<i>Genetic biomarkers</i>	
Factor V Leiden R506Q, prothrombin G20210A and JAK2 V617F mutations	<ul style="list-style-type: none">• Factor V Leiden and prothrombin risk alleles, individually or combined, were associated with increased incidence of VTE but did not explain excess events with tofacitinib• No VTE cases or matched controls had the JAK2 mutation
<i>Antibody biomarkers</i>	
ACA IgG and IgM, anti- β 2GP1 IgG and IgM	<ul style="list-style-type: none">• No statistical differences were observed between treatment arms or between VTE cases and matched controls

ACA, anticardiolipin antibody; β 2GP1, beta-2-glycoprotein 1; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; JAK2, Janus kinase 2; TNFSF13B, tumour necrosis factor ligand superfamily member 13B

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ: Στην μελέτη ORAL Surveillance σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (ασθενείς ηλικίας ≥ 50 με μέτρια προς σοβαρή (RA) και ≥ 1 κλασικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου) η επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) ήταν ψηλότερη στο tofacitinib versus TNFi

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Να εκτιμηθούν οι παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου στο baseline (BL) για MACEs στο κλινικό πρόγραμμα του tofacitinib στην RA.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: Δεδομένα ασθενών που έλαβαν ≥ 1 tofacitinib dose in 21 Phase 1–3b/4 (excluding ORAL Surveillance) και 2 long-term extension tofacitinib RA μελέτες αναλύθηκαν με post hoc pooled analysis σε 2 κοορτές : (1) overall cohort (2) CV risk-enriched cohort (pts aged ≥ 50 yrs with ≥ 1 additional CV risk factor) .

Εκτιμήθηκαν:

1. **Incidence rates (IRs; pts with first events/100 pt-yrs) for adjudicated MACE**

MACE IRs were stratified by pts BL CV risk profile: και κατηγοριοποιήθηκαν :

1. **Ιστορικό στεφανιαίας νόσου (HxCAD)**
2. **ασθενείς χωρίς (HxCAD) κατηγοριοποιήθηκαν με υπολογισμό 10-yr risk of MACE, per the ASCVD-PCE risk calculator with a 1.5 multiplier applied.**

Συνολική κοορτή : 7964 pts (average tofacitinib 5 mg BID, n=3969; average tofacitinib 10 mg BID, n=3995)

3125 (39.2%) pts συμπεριελήφθησαν στην CV risk-enriched cohort (average tofacitinib 5 mg BID, n=1614; average tofacitinib 10 mg BID, n=1511).

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συγκρίνοντας τις δύο κοορτές όπως ήταν αναμενόμενο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην CV risk-enriched cohort είχαν HxCAD or a high or intermediate 10-yr predicted risk of MACE at BL vs the overall cohort (Table 1).

1. MACE IRs (95% CIs) ήταν χαμηλότερο στην overall cohort (**0.38 [0.26, 0.54]** and 0.37 [0.27, 0.48] for average tofacitinib 5 and 10 mg BID, respectively) vs the CV risk-enriched cohort (**0.72 [0.46, 1.09]** and 0.67 [0.46, 0.93], respectively).
2. MACE IRs ήταν μικρότερο από ότι στην ORAL Surveillance

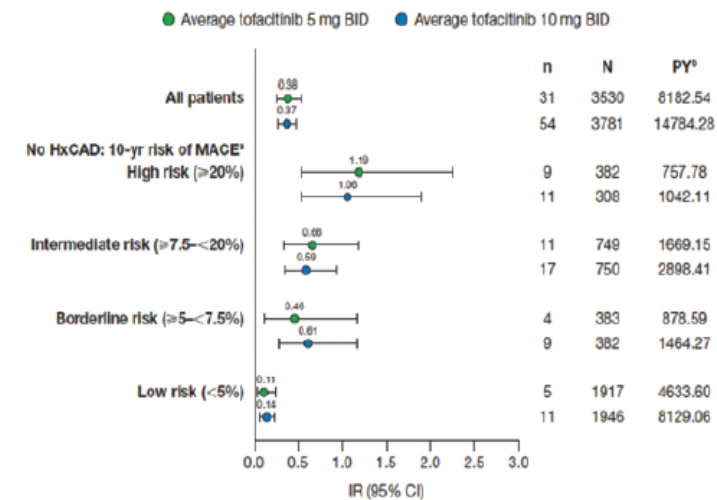
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ: Στο κλινικό πρόγραμμα του tofacitinib στην RA τα MACE ήταν σχετιζόμενα με το BL CV risk στην συνολική κοορτή ασθενών, αποτελέσματα που συνάδουν με την μελέτη ORAL Surveillance όμως πρέπει να εκτιμηθούν με προσοχή λόγω του μικρού αριθμού pt-yrs σε κάποιες ομάδες .

Table 1. Proportions of pts with a HxCAD and pts without a HxCAD categorised by 10-yr risk of MACE, per ASCVD-PCE risk calculator² with a 1.5 multiplier applied³

	Average tofacitinib 5 mg BID		Average tofacitinib 10 mg BID	
	Overall cohort(N=3969)	CV risk-enriched cohort(N=1614)	Overall cohort(N=3995)	CV risk-enriched cohort(N=1511)
HxCAD, n (%)	61 (1.5)	61 (3.8)	65 (1.6)	60 (4.0)
No HxCAD: 10-yr risk of MACE, n (%)				
High ($\geq 20\%$)	440 (11.1)	365 (22.6)	337 (8.4)	276 (18.3)
Intermediate (≥ 7.5 – $<20\%$)	853 (21.5)	593 (36.7)	788 (19.7)	530 (35.1)
Borderline (≥ 5 – $<7.5\%$)	435 (11.0)	234 (14.5)	404 (10.1)	195 (12.9)
Low ($<5\%$)	2133 (53.7)	342 (21.2)	2058 (51.5)	307 (20.3)
Missing data	47 (1.2)	19 (1.2)	343 (8.6)	143 (9.5)

CAD is defined as any of MI or CHD. n, number of pts with specified characteristic; N, number of evaluable pts

Fig. IRs (pts with first events/100 PY; 95% CI) for adjudicated MACE, stratified by HxCAD and 10-yr risk of MACE in the overall cohort



^aPts without a HxCAD were categorised according to their 10-yr risk of MACE, per the ASCVD-PCE risk calculator² with a 1.5 multiplier applied³

^bTotal PY of exposure accrued during the risk period

^c95% CIs were constructed using Exact Poisson distribution

Includes pts from studies with CV adjudication process applied to data after 25 February 2009

Risk period was defined as the time from first study dose to last study dose +28 days, or to the death date, whichever was earlier

CAD is defined as any of MI or CHD

ASCVD-PCE, atherosclerotic CV disease-pooled cohort equations: n, number of pts with event; PY, pt-yrs

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ: Η ενεργός RA αυξάνει τον κίνδυνο για:

1. Καρδιαγγειακά συμβάματα
2. Θρομβοεμβολική νόσο
3. Λοιμώξεις
4. Αιματολογικές κακοήθειες (λέμφωμα)

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Να εκτιμηθεί η συσχέτιση της ενεργότητας της νόσου με:

1. MACEs
2. κακοήθειες
3. λοιμώξεις
4. (AEs) ειδικού ενδιαφέροντος στην **ORAL Surveillance**.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: Έγιναν 2 post hoc αναλύσεις :

(1) a time-varying multivariate Cox model examined risks of major AEs when pts were in CDAI-defined low (>2.8– ≤10; LDA), moderate (>10–≤22; MDA) or high (>22; HDA) disease activity vs remission (≤2.8).

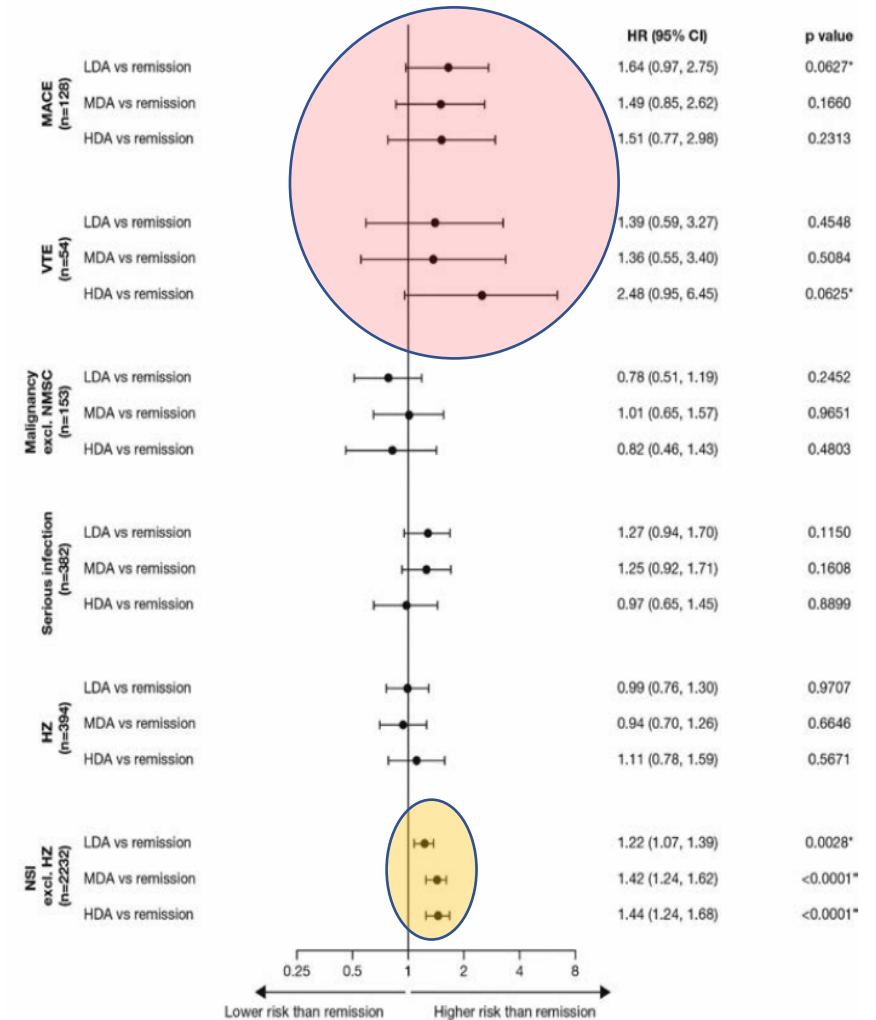
(2) area under the curve (AUC) per yr for CDAI prior to event or to study end (pts without event)

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 4362 pts .

1. Μέση διάρκεια νόσου 10 χρόνια .
2. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν MTX at BL
3. 10% των ασθενών είχαν λάβει ένα biologic DMARD προηγούμενα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ: Στην ORAL Surveillance το ρίσκο για MACE, VTE και NSIs εκτός του HZ ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με αυξημένη ενεργότητα νόσου.

Fig. HRs for major AEs of special interest during active RA vs remission as defined by CDAI



*p<0.10

HRs (95% CI) are shown on a logarithmic scale

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; n, number of pts who experienced each AE; NMSC, non-melanoma skin cancer

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

Το 2021 ο EMA & FDA εξέδωσαν προειδοποίηση σχετικά με την ασφάλεια του JAK αναστολέα (Tofacitinib) σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο βασιζόμενοι στην μελέτη Oral Surveillance

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Να εκτιμηθούν τα (MACEs) σε ασθενείς με Ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό αγωγή με JAKi, TNFi και csDMARDs σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Ανάλυση δεδομένων από το γερμανικό Registry RABBIT από 01/2017 - 04/2021. Ενάρξεις : **2030 JAKi**, **2338 TNFi** και **871 csDMARD**

Υπολογίσθηκαν :

1. Incidence rates (IR) of MACE per 100 patient-years (PY) with 95% confidence intervals (CI)
2. adjusted risk ratios (RR) για όλους τους ασθενείς και τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (age \geq 50 years and \geq 1 CV risk factor).

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

1. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με JAKi ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, συχνότερα γυναίκες και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου.
2. 28 MACEs καταγράφηκαν . Οι ασθενείς υπό αγωγή με JAKi, TNFi & csDMARD έδειξαν παρόμοιο IR για MACE **μεταξύ 0.26 and 0.41 events per 100 PY.**
3. Η πλειοψηφία των συμβαμάτων αφορούσε τον πρώτο χρόνο θεραπείας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

Το IR για MACEs σε ασθενείς που έλαβαν JAKi σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής ήταν χαμηλότερο από αυτό που ανακοινώθηκε για το Tofacitinib στην μελέτη Oral Surveillance και συγκρίσιμο με τους TNFi

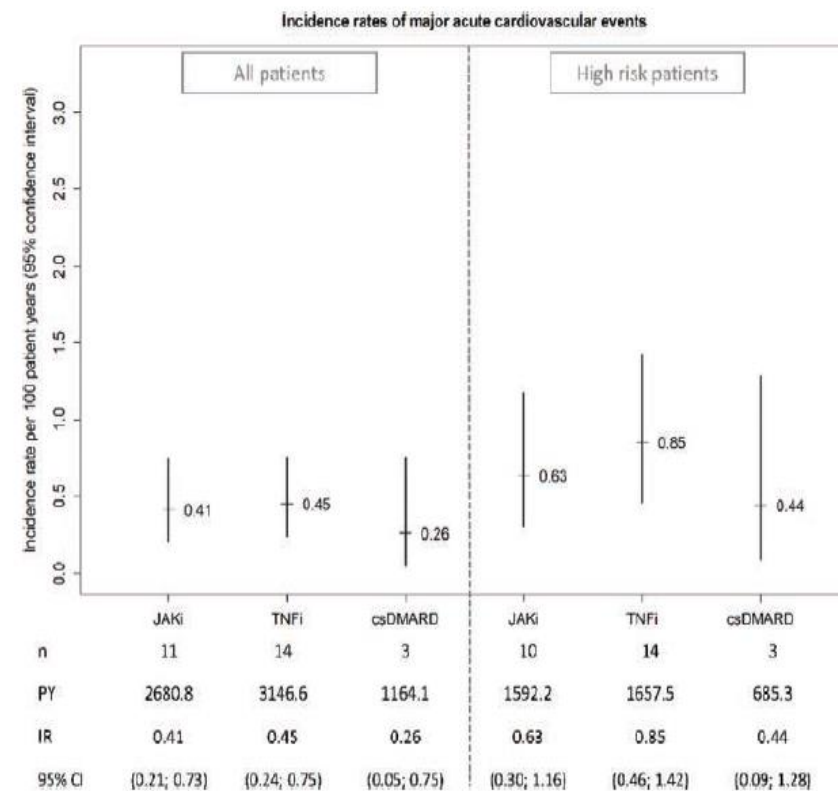


Figure 1. Incidence rates of MACE per 100 patient years by treatment group.



TREATMENT DISCONTINUATION DUE TO ADVERSE EVENTS AS AN OVERALL MEASURE OF TOLERANCE AND SAFETY OF JAK-INHIBITORS: AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTRIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS (THE “JAKPOT” STUDY).



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ: Η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη “ORAL Surveillance Study” ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών -serious adverse events (AEs) με τον JAK αναστολέα tofacitinib σε σχέση με τους TNF-inhibitors (TNFi). Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής για την ασφάλεια και την ανοχή των JAKi

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Να εκτιμηθεί η ασφάλεια των JAKi σε σχέση με άλλους βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με (RA) σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: Pooled ανάλυση ασθενών με RA από 16 εθνικά registries από την Ευρώπη, Quebec (Canada), Turkey & Israel. Διακοπή θεραπείας εξαιτίας (AEs) σε κάθε ομάδα θεραπείας:

1. JAKi versus (vs) TNFi
2. JAKi vs bDMARDs with other modes of action (OMA)

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 90,478 treatment courses (Table 1).

1. similar crude incidence rate για διακοπή θεραπείας εξαιτίας (AEs) μεταξύ JAKi & TNFi, αλλά λιγότερα στους JAKi vs OMA (Figure 1).
2. The fully adjusted hazard rate of treatment stop for AEs ήταν το ίδιο για JAKi vs TNFi (HR = 1.02 (95% CI 0.92 – 1.13)) και για JAKi vs OMA (HR= 1.08 (95% CI 0.97 – 1.20)).
3. Η διακοπή θεραπείας εξαιτίας (AEs) ήταν υψηλότερη σε γυναίκες (HR = 1.29 (95% CI 1.21 – 1.37)) και στους ασθενείς με αυξημένο αριθμό προηγούμενων b/tsDMARDs (HR = 1.50; 1.48; 1.68 for 1, 2, and 3 or more previous b/ts DMARDs, respectively)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ: Μετά από υπολογισμό και προσαρμογή για πιθανούς confounders, το rate για διακοπή θεραπείας εξαιτίας (AEs) ήταν συγκρίσιμο μεταξύ JAKi vs OMA και JAKi vs TNFi

Table 1. Continued

	JAKi ¹ (BARI, FILGO,TOFA,UPA)	OMA ² (ABA, ANAK, SARI, TOCI)	TNFi ³ (ADA, CERT, ETAN, GOL, INFL)
	n = 9208	n = 16737	n = 64533
HAQ	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)	1.1 (0.7)
BMI	27.1 (5.9)	26.8 (5.8)	26.8 (5.8)
Patients with at least one Comorbidity (%)	51.7	53.9	49.6

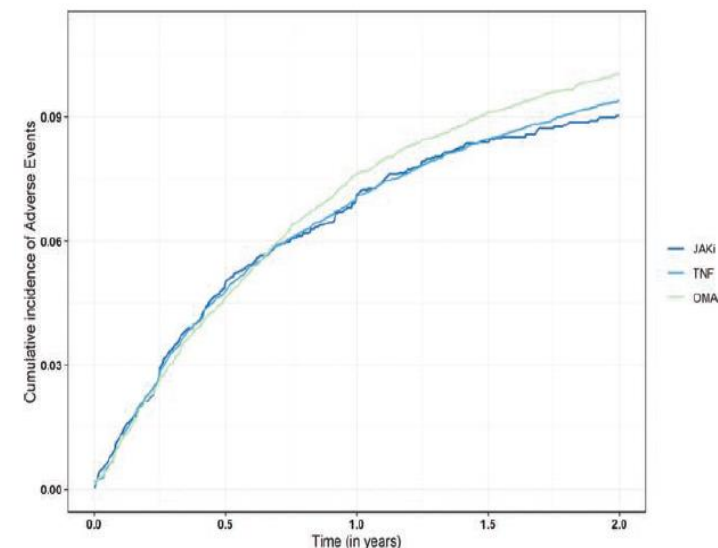


Figure 1. Comparison of cumulative incidence of treatment discontinuation for adverse events in JAKi, TNFi, and OMA group

FAVORABLE BALANCE OF BENEFIT AND HARM OF LONG-TERM, LOW-DOSE PREDNISOLONE ADDED TO STANDARD TREATMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS AGED 65+: THE PRAGMATIC, MULTICENTER, PLACEBO- CONTROLLED GLORIA TRIAL

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ: Οι χαμηλές δόσεις -low-dose glucocorticoid (GC) χρησιμοποιούνται ευρέως σε ασθενείς με RA. Δεν είναι όμως γνωστό το benefit/risk ratio για μακροχρόνια χρήση.

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με RA που ελάμβαναν χαμηλές δόσεις prednisolone (5 mg/day, 2 years) , ηλικίας 65+

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις επιτρέπονταν με στόχο την ύφεση – χαμηλή ενεργότητα νόσου εκτός από τις δόσεις στεροειδών > 5 mg/day . Όλοι έλαβαν + Ca /Vit D .

451 RA patients in 7 EU countries

449 τελικά μπήκαν στην μελέτη : 63% prednisolone vs 61% placebo patients completed 2 years of follow up.

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Benefit:

1. Ταχεία μείωση ενεργότητας νόσου τον πρώτο χρόνο χορήγησης της prednisolone . (Figure 1), (adjusted mean difference in DAS28 over 2 years: 0.37, 95%CL 0.23, p<0.0001).
2. Πρόοδο αρθρικών βλαβών στα 2 χρόνια , χαμηλότερη στο prednisolone group: mean 0.6 (SD 1.9) v 1.8 (6.4) score points on placebo, difference 1.2 (95%CL 0.2, p=0.02).

Harm:

1. 60% prednisolone vs 49% placebo patients experienced the harm outcome: adjusted RR 1.24, 95%CL 1.04, p=0.02
2. **Number needed to harm 9.5** (Table 1)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ: Η χορήγηση χαμηλής δόσης στεροειδών έχει αποδεκτό benefit /risk ratio . Το trade-off για ΑΕ είναι 24% αλλά τα ΑΕ είναι κυρίως μικρής –μέτριας έντασης

Table 1. Adverse events of special interest (AESI).*

Events by protocol-defined category	prednisolone (n=224)		placebo (n=225)	
	SAE	other AESI	SAE	other AESI
Infection	26	124	16	91
Urinary tract	4	49	4	29
Pneumonia	2	17	2	13
Other	20	58	10	49
Cardiovascular	8	2	6	0
Symptomatic fracture	2	11	4	6
New onset				
Hypertension	1	4	0	7
Diabetes mellitus	0	2	0	1
Cataract	0	7	2	6
Glaucoma	0	1	0	3
Other†	43	43	35	26
Total	80	194	63	140

*AESI: Comprises serious adverse events (SAE) and other AESI, defined by protocol. †Other other AESI: non-serious AE outside of the above predefined categories, but associated with premature discontinuation.

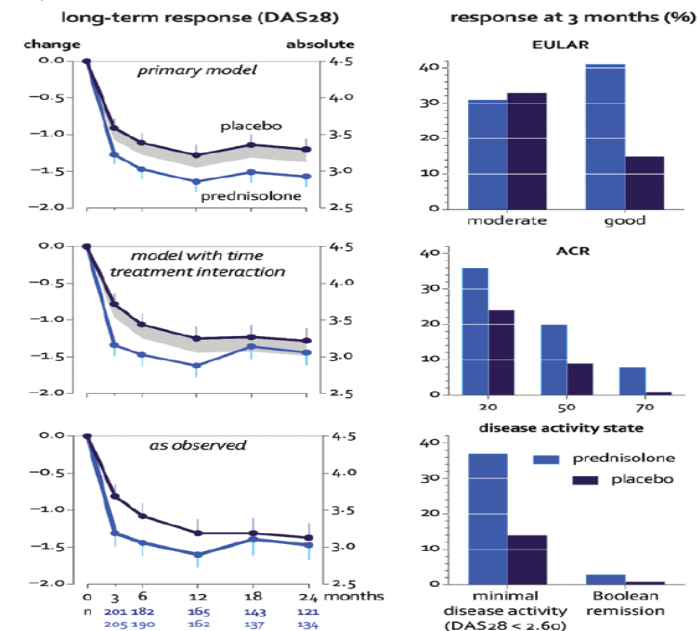


Figure. Better response in disease activity on prednisolone compared to placebo. Left: long-term change in DAS28: primary model, model with time-treatment interactions, and as observed, with observed number of patients. Right: response at 3 months in the stable adherent population (n=331). Grey area: one-sided 95% confidence bound for the difference between groups at each time point. Error bars: one half of the two-sided 95%CI for the group means.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ: Η methotrexate είναι το φάρμακο βάσης στην RA. Η χορήγηση της όμως περιορίζεται στους ασθενείς που έχουν κλινικά εμφανή νόσο.

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Αν η χορήγηση MTX σε ασθενείς στην φάση pre-arthritis + (subclinical joint inflammation) μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη κλινικά εμφανούς νόσου ή αν μειώνει το disease burden

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: Διπλή, τυφλή , τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 2 ετών , proof-of-concept trial, σε ασθενείς με αρθραλγίες και υψηλή πιθανότητα εξέλιξης σε RA + MRI-detected subclinical joint-inflammation. Τυχαιοποίηση (1:1)

1. a single intramuscular glucocorticoid injection (120 mg) and a one-year course of oral methotrexate (up to 25 mg/week)
2. or placebo

participants were followed for another year without study medication

1. **The primary endpoint η ανάπτυξη κλινικά εμφανούς αρθρίτιδας-** (fulfilling the 2010 RA-criteria or involving ≥ 2 joints) that persisted for at least 2 week .

Two prespecified subgroup analyses.

1. Firstly, analyses were restricted in participants with high risk of clinical arthritis development (PPV $\geq 70\%$).
1. Secondly, analyses were stratified for ACPA-status.

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 04/ 2015 -09/ 2019, τυχαιοποίηση 236 ασθενών , σε αγωγή (n=119) / placebo (n=117). Μετά από 24 μήνες **arthritis free survival ήταν ίδιο και στις 2 ομάδες (80% versus 82%, HR 0.81 (95%CI 0.45, 1.48).**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ: Η Methotrexate, χορηγούμενη στην προ-κλινική φάση της RA δεν κατάφερε να αποτρέψει την εμφάνιση της νόσου. Βελτίωσε όμως μια σειρά από κλινικές εκβάσεις

D. Krijbolder et al. (Ολλανδία) , Oral Presentation , OP0070, DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.264

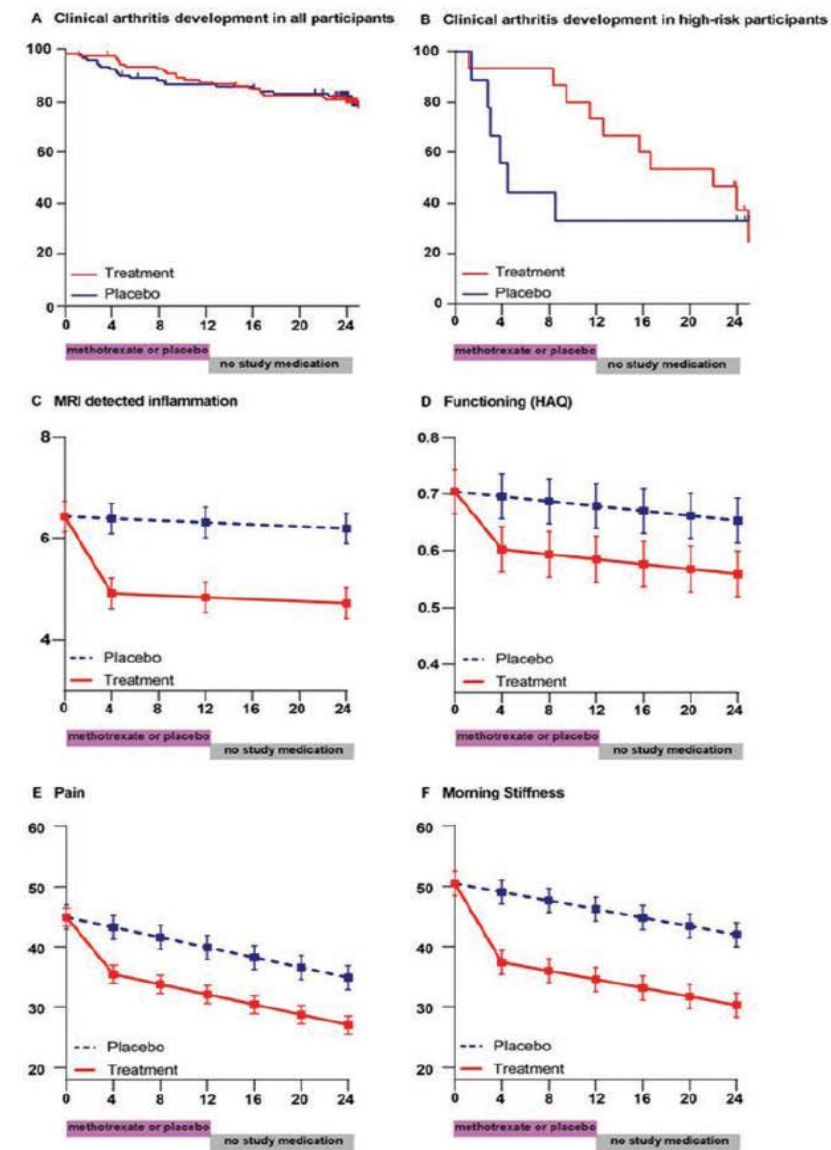


Figure 1.



ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND ASSOCIATED COMORBIDITIES INCREASE RISK OF DEMENTIA: A POPULATION-BASED COHORT STUDY

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ: Από μελέτες παρατήρησης υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης επίπτωσης άνοιας σε ασθενείς με (RA)

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας σε μεγάλη inception cohort ασθενών με RA.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναδρομική μελέτη ασθενών με RA κατοίκων Olmsted County, MN, που ήταν ηλικίας ≥ 50 years όταν πληρούσαν 1987 ACR criteria for incident RA in 1980-2014. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν μέχρι το τέλος 2019. Ασθενείς με άνοια πριν την εμφάνιση RA αποκλείστηκαν από την μελέτη (n=12). Incident of dementia ορίστηκε ως η χρήση δύο σχετιζόμενων ICD-9/10 codes με διαφορά 30 ημερών.

Risk factors including:

1. Κοινωνικό-οικονομικές παράμετροι
2. Χαρακτηριστικά ενεργού RA
3. Φάρμακα
4. (CVD) παράγοντες κινδύνου
5. Άλλες συννοσηρότητες

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 886 ασθενείς με RA (mean age 65 years, 65% females). Κατά την διάρκεια παρακολούθησης (median=8.5 years), **103 ανέπτυξαν άνοια** .

1. **The cumulative incidence of dementia increased by 2-3% every 5 years after the diagnosis of RA.**
2. **Μεγαλύτερη ηλικία στην έναρξη της νόσου (Hazard Ratio (HR) 1.14 per 1 year increase, confidence interval (CI): 1.12-1.17)**
3. **Παρουσία ρευματοειδών οζιδίων (HR 1.76, CI: 1.05-2.95)**
4. **Διόγκωση μεγάλων αρθρώσεων (HR 2.11, CI: 1.33-3.34),**
5. **Υπέρταση(HR 1.84, CI: 1.19-2.85), HF (HR 2.72, CI: 1.29-5.74)**
6. **Κατάθλιψη (HR 2.23, CI: 1.36-3.67) at baseline or during the first year after RA incidence were significantly associated with risk of dementia.**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ: Εκτός από τους ευρέως αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας φάνηκε ότι η ενεργός RA είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξης άνοιας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ: Η διάμεση πνευμονοπάθεια - Interstitial lung disease (ILD) είναι από τους βασικούς παράγοντες αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με RA.

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ορισμένοι ασθενείς με σοβαρή RA-ILD θα χρειαστούν μεταμόσχευση πνεύμονα -Lung transplantation (LTx) ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα για τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις εκβάσεις αυτών των ασθενών.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς με RA που υποβλήθηκαν σε Lung transplantation (LTx) -2004 to 2020 at UCLA.

1. 42 RA-ILD ασθενείς υπεβλήθησαν σε LTx. Άνδρες (57.1%), οροθετικοί (91.4%), μέση διάρκεια νόσου 12.9 years (Table 1).

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά την διάρκεια της μελέτης απεβίωσε το (36%) των ασθενών

Σε σχέση με τους ασθενείς που επέζησαν οι ασθενείς που απεβίωσαν :

1. Ήταν μεγαλύτεροι στο χρονικό σημείο που έγινε η μεταμόσχευση (59.0—9.7 vs. 57.3—11.5, respectively),
2. Είχαν πιο συχνά usual interstitial pneumonia (UIP) στην βιοψία πνεύμονα (87.7% vs. 56.0%, $p < 0.05$).
3. The median follow up was 2.3 years (IQR 1.3, 4.7), and median survival time was 5.3 years (IQR 2.7, 7.6; Figure 1).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ: Αυτή η μονοκεντρική μελέτη με ασθενείς με RA-ILD που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση πνεύμονα ανέδειξε την συσχέτιση της UIP με αυξημένη θνητότητα μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα.

A. Razmjou et al. (ΗΠΑ) , Oral Presentation , OP0275, DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2179

Table 1. Disease features of study cohort*

	All patients (N=42)
Age at LTx	58.0±10.7
Female	18 (42.9)
BMI (kg/m ²)	25.7±4.2
Race- Caucasian	28 (66.7)
Ethnicity- Hispanic	11 (26.2)
Smoking, ever	17 (40.4)
Pack years	6.5±12.8
RA Disease Duration at Time of LTx (years)	12.9±11.4
ILD Before/Concurrent to RA [†]	12 (28.6)
Erosive	11 (40.7)
Seropositive [‡]	32 (91.4)
Pathology- UIP	28 (68.3)
Pathology- NSIP	7 (17.0)
Pathology- Other	13 (31.7)
FVC% at Time of LTx	46.9±14.0
DLCO% at Time of LTx	34.4±17.9
Post-Transplant Rheumatology Follow-Up	20 (47.6)

*Values are N(%) or mean ±SD [†]ILD diagnosis was made within 12 months of RA diagnosis [‡]%RF or CCP

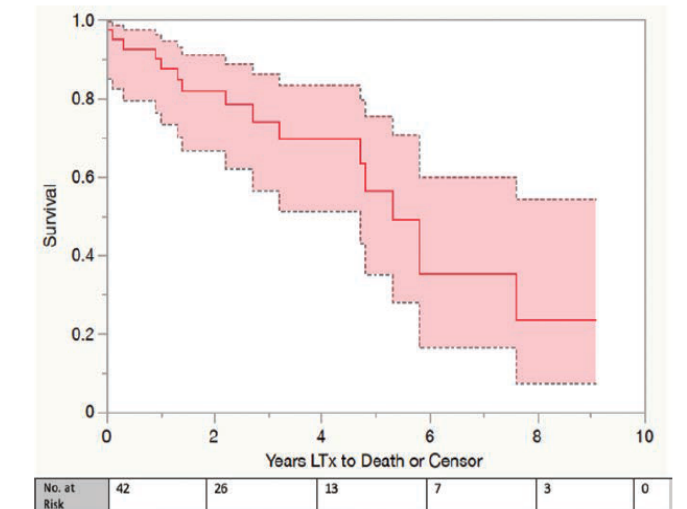


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve for RA-LTx patients from time of LTx to death, or censor. The shaded area represents the 95% confidence interval. Median time to death was 5.3 years (IQR 2.7, 7.6).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Μέχρι σήμερα **δεν έχουμε αξιόπιστους βιοδείκτες** που να εξηγούν την αυξημένη επίπτωση (VTE) στην ομάδα του TOFA στην μελέτη Oral Surveillance.
- Το **αυξημένο (BL) CV risk φαίνεται να αυξάνει τον αριθμό των MACEs στο κλινικό πρόγραμμα του TOFA** όμως **χρειάζεται προσοχή στην εκτίμηση των δεδομένων λόγω μικρού χρόνου παρακολούθησης σε κάποιες ομάδες ασθενών.**
- Στην ORAL Surveillance το **ρίσκο για MACE, VTE και NSIs εκτός του HZ ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με αυξημένη ενεργότητα νόσου.**
- Μέχρι σήμερα σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής και με βάση τα δεδομένα από μεγάλα registries **τα rates διακοπής των JAKi λόγω (AEs) είναι παρόμοια με των άλλων βιολογικών παραγόντων.**
- **Η χορήγηση μικρών δόσεων στεροειδών Prednisolone ≤ 5 mg/day σε ηλικίες 65+ για χρονικό διάστημα ≤ 2 έτη μπορεί να έχει αποδεκτό benefit/harm ratio**
- **Η χορήγηση MTX πρώιμα σε ασθενείς at risk για εμφάνιση PA και υποκλινική φλεγμονή δεν καθυστερεί την εμφάνιση της νόσου βελτιώνει όμως τις εκβάσεις των ασθενών στα 2 χρόνια**
- **Η ενεργός RA είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξης άνοιας.**
- **Το πρότυπο UIP στους ασθενείς με RA-ILD που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνεύμονα σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα**