

XI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

Retirada de tratamiento en Reumatología

- Federico Navarro-Sarabia
- Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Reducción / suspensión de tratamiento



Son cada vez mas evidentes las ventajas de controlar adecuadamente la actividad de la enfermedad

- La actividad acumulada de la enfermedad predice discapacidad tanto como el daño estructural...*Nair SC. J Rheumatol 2013*
- Las estrategias terapéuticas que incluyen agentes biológicos producen a largo plazo mejores desenlaces funcionales y estructurales, incluso las basadas en T2T. *Estudio BEST*
- El uso precoz de los agentes biológicos mejora el desenlace a largo plazo de la AR. *Estudios BEST, TEMPO, OPTIMA...*
- El riesgo cardiovascular está disminuido en pacientes con AR que utilizan agentes anti-TNF en comparación con los agentes no biológicos. *Solomon DH. Am J Med 2013*
- La mortalidad global de la AR está disminuida en pacientes que utilizan AntiTNF (ETN). *Morgan CLI. Rheumatology 2014*

A pesar de estas ventajas…

…el uso de agentes biológicos se ha limitado desde el inicio:

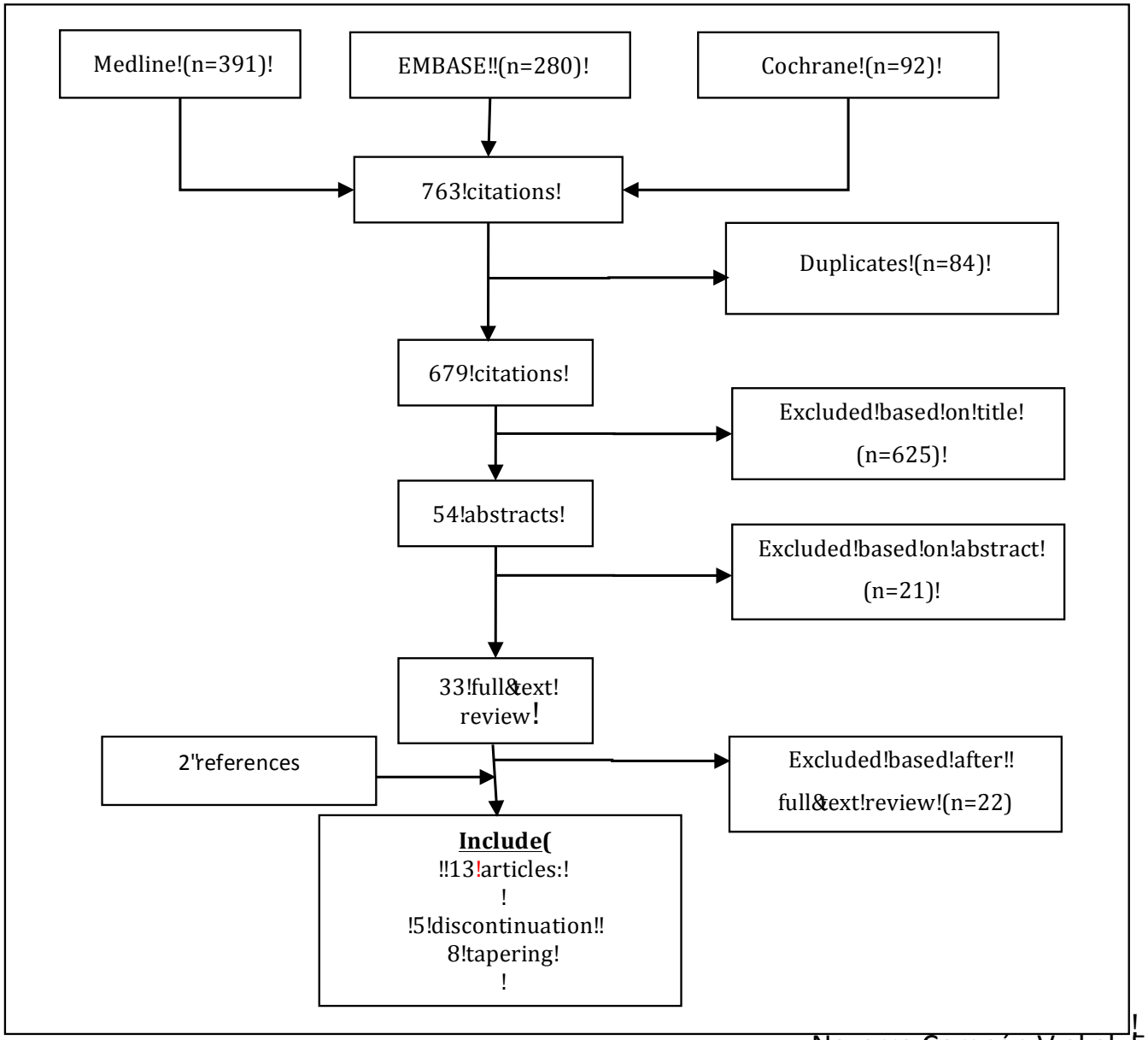
- Por miedo a posibles efectos adversos a largo plazo
- Por riesgos reales en determinadas subpoblaciones (comorbilidad)
- Por el coste económico

Actualmente hay interés en desarrollar estrategias para **optimizar** el uso de los agentes biológicos

Espondiloartritis. Los primeros datos

- Lee et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: A restrospective analysis. Clin Rheumatol 2010;29(10):1149-54
- Navarro-Compán V et al. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. Clin Rheumatol 2011;30(7)993-6

Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review



Navarro Compán V et al. En prensa

DISCONTINUATION OF ANTI-TNF THERAPY IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

V. Navarro-Compán[1], C. Plasencia-Rodríguez[1], E. de Miguel[1], A. Balsa[1], E. Martín-Mola[1], D. Seoane-Mato[2] and J.D. Cañete[3]
[1]University Hospital La Paz, IdiPaz, Madrid, [2] Spanish Society of Rheumatology, [3]Hospital Clinic and IDIBAPS, Barcelona, Spain

Introduction:

- Anti-TNF therapy is successful for achieving low disease activity or clinical remission in patients with axSpA.
- This therapy has not clearly shown to slow or inhibit radiographic progression.
- It is unclear whether or not this treatment should be indefinitely sustained once the clinical goal is

Objective:

To evaluate if discontinuation of anti-TNF therapy is successful to maintain clinical

Methods:

patients with axSpA

A systematic literature review until August 2014 was performed using Medline, EMBASE and Cochrane databases.

The research question was formulated according to the PICOS method:

Population: axSpA patients

Intervention: discontinuation of anti-TNF

Outcome: flare

Setting: longitudinal studies with ≥ 6 months of follow up after discontinuation

Data was extracted using a form developed for this specific purpose. The level of evidence was assessed based on the Oxford CEBM. Results are shown as median (range) and relative frequencies in percentages.

	Brandt et al	Baraliakos et al	Song et al	Deng et al	Haibel et al
Year of publication	2003	2005	2012	2013	2013
Journal	Arthritis Rheum	Arthritis Res & Ther	Ann Rheum Dis	Rheumatol Int	Arthritis Rheum
Design of the study	Prosp, observational after RCT, 2 centers	Prosp, observational after RCT, multicenter	Prosp, observational after RCT, multicenter	RCT	Prosp, observational after RCT, 2 centers
Country	Germany	Germany	Multinational	China	Germany
Nº pts (AS/nr-axSpA)	24/0	42/0	14/27	111/0	0/24
Nº pts discontinuing therapy	24	42	42	111	24
Follow-up (wk)	36	52	52	52	52
Anti-TNF therapy	etanercept	infliximab	etanercept	etanercept	adalimumab
Age (mean, yr)	37	40	40	-	38
Male (%)	77	65	71	-	45
Disease duration (mean, yr)	14 (9)	15 (9)	< 5 symptoms dur	9	7-8
HLA-B27+ (%)	89	-	94	100	67
Time on anti-TNF (mo)	3	36	11	2.5	12
Criteria to discontinue drug	≥ 20% improvement in BASDAI	≥ 30% improvement in BASDAI	prASAS & remission on MRI	ASAS20 response	ASAS40 response
Flare definition	BASDAI≥4 & PhGV≥4	BASDAI≥4 & PhGV≥4	BASDAIΔ 2 versus baseline	BASDAIΔ 2 or 80% of BASDAI prior to treatment	Loss of ASAS40 response vs baseline
% of pts with flare	100% at 36 wk	98% at 48wk	69% at wk52	79% at wk52	79% at wk52
Time to flare (mean, wk)	6.2 (3.0)	17 (8)	24	14 (9)	15 (5.5)
Predictor of flare	-	No prASAS, high BASDAI or high CRP	-	CRP, PtGV, spinal inflammation	Not found
Response after retreatment	58% BASDAI50 31% ASAS response	Similar to initial (BASDAI 6.1 at bas vs 2.9 after 12 wk)	Similar to initial except ASASpr that was less frequent	-	ASAS40 achieved by 63% after 1 year and 74% after 2 years
Level of evidence (Oxford)	4	4	4	4	4

Table 1. Characteristics of the studies included in systematic literature review

Results:

In total, 5 studies from 763 citations were included:

Inclusion criteria:
- Patients receiving standard doses of anti-TNF therapy
- Clinical response or remission after anti-TNF therapy

Intervention:
- Discontinuation of anti-TNF therapy

Outcome:
- Median (range) percentage of patients developing flare during the follow-up period: 79% (69-100)

Conclusions:

- Discontinuation of anti-TNF therapy in patients with axSpA leads to the appearance of flare within a few months in most cases.
- However, most of published evidence is based on studies including patients with longstanding and established disease.
- It still remains to be evaluated whether or not this high frequency of flares is observed in patients with shorter disease duration.
- It needs to be considered that published studies are heterogeneous, including time on anti-TNF and flare definition.

•**Acknowledgments:** VNC was sponsored by the Spanish Society of Rheumatology (SER). This SLR was performed as part of the development process of the update of Espoguia Guidelines of the SER to treat patients with SpA.

IS ANTI-TNF TAPERING POSSIBLE IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS? A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

V. Navarro-Compán[1], C. Plasencia-Rodríguez[1], E. de Miguel[1], A. Balsa[1], E. Martín-Mola[1], D. Seoane-Mato[2] and J.D. Cañete[3]
[1]University Hospital La Paz, IdiPaz, Madrid, [2] Spanish Society of Rheumatology, [3]Hospital Clinic and IDIBAPS, Barcelona, Spain

Introduction:

- Anti-TNF therapy is successful for achieving low disease activity or clinical remission in patients with axSpA.
- This therapy has not clearly shown to slow or inhibit radiographic progression.
- It is unclear what therapeutic attitude should be adopted once remission has been achieved.

Objective:

To evaluate if anti-TNF tapering is efficacious for maintaining remission or low disease activity (LDA) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA).

Methods:

A systematic literature review until August 2014 was performed using Medline, EMBASE and Cochrane databases.

The research question was formulated according to the PICOS method:

Population: axSpA patients

Intervention: anti-TNF dose tapering

Outcome: flare or change on disease activity

Setting: longitudinal studies with ≥ 6 months of follow up after dose adjustment

Data was extracted using a form developed for this specific purpose. Results are shown as median (range) and relative frequencies in percentages.

Results:

In total, 8 studies from 763 citations were included

Inclusion criteria:

Patients receiving standard doses of anti-TNF therapy
In remission (BASDAI<2 and normal CRP) or with LDA (BASDAI<4 and normal CRP)

Intervention:

Administered anti-TNF: etanercept (n=5), infliximab (n=1), adalimumab/etancercept/infliximab (n=2).

Dose reduction was done: according to an established protocol (n=6) or to the physician´s criterion (n=2)

Characteristics of the studies:

Total number of patients 43 (8-136), number of patients on low-dose regimen 21 (8-109)
All studies included patients with AS from single centers. No study included patients with nr-axSpA
Follow-up period after anti-TNF tapering 12 (6-21) months
Design: retrospective cohort (n=3), prospective cohort (n=3), non-randomized trial (n=1), RCT (n=1)

Characteristics of patients: age 41 (35-54) years old, 78% (75-90) males, disease duration 9 (3-13) years, 89% (75-91) HLA-B27+. Time in remission or LDA before reducing anti-TNF dose was provided in four studies and it was heterogeneous: < 3 months (n=1) and at least 3 (n=1) or 6 (n=2) months.

Outcome:

(In 5/8 studies): % of patients maintaining LDA or remissiion: 67%, 75%, 53-81%, 86% and 100%

(In 3/8 studies): mean change in disease activity measures after reducing anti-TNF therapy:

BASDAI:

- before and after reducing anti-TNF dose: (2.3 vs 0.6), (1.6 vs 1.4) and (2.1 vs 3.2)

Conclusions:

- Published data indicates that anti-TNF therapy tapering is successful in maintaining remission or LDA during at least one year in a high number (>50%) of patients with AS.
- Further data are required to identify which patients with axSpA are included within this group.

•**Acknowledgments:** VNC was sponsored by the Spanish Society of Rheumatology (SER). This SLR was performed as part of the development process of the update of Espoguia Guidelines of the SER to treat patients with SpA.

ESTUDIOS DE DISCONTINUACIÓN

	Brandt et al	Baraliakos et al	Song et al	Deng et al	Haibel et al
Characteristics of the study					
Year	2003	2005	2012	2013	2013
Journal	Arthritis Rheum	Arthritis Res & Ther	Ann Rheum Dis	Rheumatol Int	Arthritis Rheum
Design	Prospective, observational after RCT	Prospective, observational after RCT	Prospective, observational after RCT	RCT	Prospective, observational after RCT
Period	2001	2003	2003	-	-
Country	Germany	Germany	International	China	Germany
Nº patients (AS/nr-axSpA)	26/0	42/0	6/11	111/0	0/24
Patients with discontinuation	26	42	17	111 (talidomida vs SSZ or NSAID)	24
Control group	no	no	no	no	no
Follow-up (weeks)	36	52	52	52	52
Characteristics of patients					
Age (years)	37	40	34	18-57	38
Male	77	65	71	-	45
Disease duration (years)	14 (9)	15 (9)	<5 symptom dur	9	7-8
HLA-B27+	89	-	94	100	67
Peripheral arthritis	-	-	-	-	30
DMARDs	0%	-	-	-	-
Anti-TNF	etanercept	infliximab	etanercept	etanercept	adalimumab
Time on anti-TNF (months)	3	36	11	2.5	12
Definition to discontinue anti-TNF	≥ 20% improvement in BASDAI	all patients (at least they all had ≥ 30% improvement in BASDAI)	ASASpr and remission on MRI	ASAS20 response	ASAS40 response
Outcome					
Flare definition	BASDAI≥4 & PhyGV≥4	BASDAI≥4 & PhyGV≥4	BASDAIΔ 2 versus baseline	BASDAIΔ 2 or 80% of BASDAI prior to treatment	Loss of ASAS40 response vs baseline
Nº patients with flare	75% at 12wk, 100% at 36 wk	24% at 12wk, 98% at 48wk	76% at wk52	79% at wk52	79% at wk52
Time to flare (weeks)	6.2 (3.0)	17 (8)	24	14 (9)	15 (5.5)
Predictor of flare	-	No ASASpr, high BASDAI or high CRP at discontinuation	-	CRP, PtGV, spinal inflammation	Not found
Response after retreatment	58% BASDAI50 31% ASAS after 54 weeks	Similar to initial (BASDAI 6.1 at reinfusion vs 2.9 after 12 wk)	Similar to initial except for ASASpr that was less frequently achieved	-	ASAS40 was achieved by 63% after 1 year and 74% after 2 years
Level of evidence					
Level of evidence	4	4	4	4	4

ESTUDIOS DE DISCONTINUACIÓN

	Brandt et al	Baraliakos et al	Song et al	Deng et al	Haibel et al
Characteristics of the study					
Year	2003	2005	2012	2013	2013
Journal	Arthritis Rheum	Arthritis Res & Ther	Ann Rheum Dis	Rheumatol Int	Arthritis Rheum
Design	Prospective, observational after RCT	Prospective, observational after RCT	Prospective, observational after RCT	RCT	Prospective, observational after RCT
Period	2001	2003	2003	-	-
Country	Germany	Germany	International	China	Germany
Nº patients (AS/nr-axSpA)	26/0	42/0	6/11	111/0	0/24
Patients with discontinuation	26	42	17	111 (talidomida vs SSZ or NSAID)	24
Control g					no
Follow-u					52
Age (yea					38
Male					45
Disease d					7-8
HLA-B27					67
Peripher					30
DMARDs					-
Anti-TNF				t	adalimumab
Time on					12
Definitio TNF					ASAS40 response
Flare def				or DAI	Loss of ASAS40 response vs baseline
Nº patie				52	79% at wk52
Time to f					15 (5.5)
Predictor of flare	-	BASDAI or high CRP at discontinuation	-	CRP, PtGV, spinal inflammation	Not found
Response after retreatment	58% BASDAI50 31% ASAS after 54 weeks	Similar to initial (BASDAI 6.1 at reinfusion vs 2.9 after 12 wk)	Similar to initial except for ASASpr that was less frequently achieved	-	ASAS40 was achieved by 63% after 1 year and 74% after 2 years
Level of evidence					
Level of evidence	4	4	4	4	4

- La retirada de los anti-TNF en pacientes con SpA axial se sigue de brote en p ocos meses en la mayoría de los casos.
- La mayor parte de los estudios contemplan enfermedad establecida y de larga duración.
- Está pendiente de evaluarse si la misma tasa de recidiva se observaría en pacientes con enfermedad mas breve.
- Los estudios publicados son heterogéneos, incluyendo tiempo en tratamiento con Anti-TNF y definición de brote.

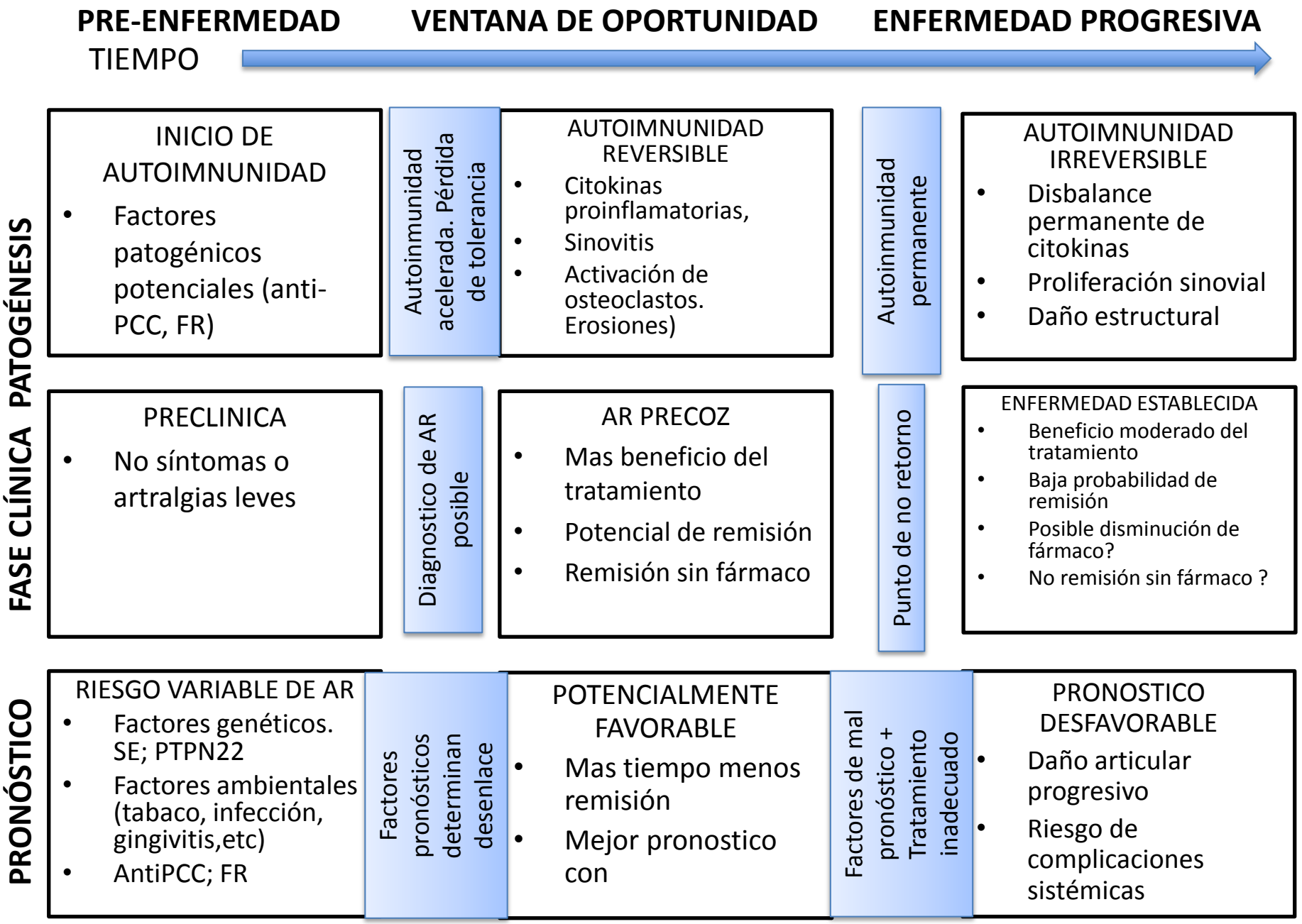
ESTUDIOS DE DISMINUCIÓN DE DOSIS

	Lee et al	Navarro-Compán et al	Paccou et al	Cantini et al	Mörck et al	Borrás-Blasco et al	De Stefano R et al	Závada J et al
Characteristics of the study								
Year	2010	2011	2012	2013	2013	2014	2014	2014
Journal	Clin Rheumatol	Clin Rheumatol	J Rheumatol	Biologics: Targets and Therapy	Mediators of Inflammation	Expert Opin Biol Ther	Clin Rheumatol	Ann Rheum Dis
Design	retrospective	prospective	retrospective	RCT	Clinical trial	retrospective	prospective	Prospective
Period	2004-2009	2003-2010	2001-2010	2005-2009	2003-2006	2003-2006	2007-2010	2007-2013
Country	Korea	Spain	France	Italy	Sweden	Spain	Italy	Czech Republic
Total number patients	109	51	65 (49)	43	19	8	21	136
Patients with tapering	109	16	49	22	19	8	21	53
Control group	no	35	no	21	no	-	-	83
Follow-up (months)	21	at least 6 mean 26	at least 6 mean 30	21	12	6	9	12
Characteristics of patients								
Age (years)	35	43	45	37	40	-	44	41
Male	90%	87%	79%	79%	74%	-	76%	75%
Disease duration (year)	9	8	14	13	8	-	3	9
HLA-B27+	91%	87%	80%	-	80%	-	87%	75%
Peripheral arthritis	-	19	-	-	-	-	15	34
DMARDs	94%	31%	10%	-	100%	-	-	11%
Anti-TNF	etanercept	etanercept	Adalimumab(5), etanercept(17), infliximab(25)	etanercept	infliximab	etanercept	etanercept	adalimumab etanercept o infliximab
Time on anti-TNF (months)		17 (12)			12	32 (13)	3	35
Tapering strategy	protocol	physician	physician	protocol	protocol	protocol	protocol	physician
Outcome								
Remision or LDA	-	BASDAI <4 & PCR ø	BASDAI <2, no peripheral symptoms & PCR ø	BASDAI <4, no peripheral symptoms & PCR ø	-	BASDAI<2	ASASpr	BASDAI<4
Time in remission after tapering (months)	-	>6	≥3	-	-	-	<3	≥6 mean 27
Remission maintenance	-	-	At month 12: 80%adalimumab 53% etanercept 81% infliximab	86%	-	100%	67%	75%
Most frequent regimen	↑ interval (25mg/12 days)	25 mg /wk	40 mg/3wk 25 mg/wk 5mg/kg/9wk	50 mg/2wk	3 mg/kg/8 wk	25 mg /wk	25 mg /2wk	↑interval
Before tapering								
BASDAI	2.3	1.6	-	-	2.1	2.1	-	-
CRP (mg/L)	0.06	1.0	-	-	8	-	-	-
After tapering								
BASDAI	0.6	1.4	-	-	3.2	2.0	-	-
CRP (mg/L)	0.06	1.3	-	-	8	-	-	-
Level of evidence								
Level of evidence	4	4	4	2b	4	4	4	4

ESTUDIOS DE DISMINUCIÓN DE DOSIS

	Lee et al	Navarro-Compán et al	Paccou et al	Cantini et al	Mörck et al	Borrás-Blasco et al	De Stefano R et al	Závada J et al
Characteristics of the study								
Year	2010	2011	2012	2013	2013	2014	2014	2014
Journal	Clin Rheumatol	Clin Rheumatol	J Rheumatol	Biologics: Targets and Therapy	Mediators of Inflammation	Expert Opin Biol Ther	Clin Rheumatol	Ann Rheum Dis
Design	retrospective	prospective	retrospective	RCT	Clinical trial	retrospective	prospective	Prospective
Period	2004-2009	2003-2010	2001-2010	2005-2009	2003-2006	2003-2006	2007-2010	2007-2013
Country	Korea	Spain	France	Italy	Sweden	Spain	Italy	Czech Republic
Total number patients	109	51	65 (49)	43	19	8	21	136
Patients with tapering	109	16	49	22	19	8	21	53
Control group	no	35	no	21	no	-	-	83
Follow-up (months)	21	at least 6 mean 26	at least 6 mean 30	21	12	6	9	12
Characteristics of patients								
Age (years)	35	43	45	37	40	-	44	41
Male	90%	87%	79%	79%	74%	-	76%	75%
Disease dur							3	9
HLA-B27+							87%	75%
Peripheral							15	34
DMARDs							-	11%
Anti-TNF							nercept	adalimumab etanercept o infliximab
Time on an months)							3	35
Tapering st							rotocol	physician
Remision o							SASpr	BASDAI<4
Time in rem tapering (months)							<3	≥6 mean 27
Remission maintenance	-	-	At month 12: 80%adalimumab 53% etanercept 81% infliximab	86%	-	100%	67%	75%
Most frequent regimen	↑ interval (25mg/12 days)	25 mg /wk	40 mg/3wk 25 mg/wk 5mg/kg/9wk	50 mg/2wk	3 mg/kg/8 wk	25 mg /wk	25 mg /2wk	↑interval
Before tapering								
BASDAI	2.3	1.6	-	-	2.1	2.1	-	-
CRP (mg/L)	0.06	1.0	-	-	8	-	-	-
After tapering								
BASDAI	0.6	1.4	-	-	3.2	2.0	-	-
CRP (mg/L)	0.06	1.3	-	-	8	-	-	-
Level of evidence								
Level of evidence	4	4	4	2b	4	4	4	4

- Los datos publicados indican que la disminución de la dosis de biológicos puede mantener la remisión o LDA durante al menos un año en una proporción considerable de pacientes con EA (>50%).
- Se necesitan mas datos para identificar mejor la subpoblación de pacientes susceptible de reducción de dosis.


PRE-ENFERMEDAD
VENTANA DE OPORTUNIDAD
ENFERMEDAD PROGRESIVA
TIEMPO
FASE CLÍNICA PATOGÉNESIS
INICIO DE AUTOIMNUNIDAD
Factores patogénicos potenciales (anti-PCC, FR)
Autoinmunidad acelerada. Pérdida de tolerancia
AUTOIMNUNIDAD REVERSIBLE
Citokinas proinflamatorias,
Sinovitis
Activación de osteoclastos. Erosiones)
Autoinmunidad permanente
AUTOIMNUNIDAD IRREVERSIBLE
Disbalance permanente de citokinas
Proliferación sinovial
Daño estructural
PRECLINICA
No síntomas o artralgias leves
Diagnostico de AR posible
AR PRECOZ
Mas beneficio del tratamiento
Potencial de remisión
Remisión sin fármaco
Punto de no retorno
ENFERMEDAD ESTABLECIDA
Beneficio moderado del tratamiento
Baja probabilidad de remisión
Posible disminución de fármaco?
No remisión sin fármaco ?
PRONÓSTICO
RIESGO VARIABLE DE AR
Factores genéticos. SE; PTPN22
Factores ambientales (tabaco, infección, gingivitis,etc)
AntiPCC; FR
Factores pronósticos determinan desenlace
POTENCIALMENTE FAVORABLE
Mas tiempo menos remisión
Mejor pronostico con
Factores de mal pronóstico + Tratamiento inadecuado
PRONOSTICO DESFAVORABLE
Daño articular progresivo
Riesgo de complicaciones sistémicas

Systematic Review of Tumor Necrosis factor Inhibitor Discontinuation Studies in Rheumatoid Arthritis

Navarro-Millán I et al. Clinical Therapeutics, 2013;35(11):1850-61

Revisión sistemática de artículos publicados entre 1999 y 2013

Estudios observacionales

Ref/Num pac	Criterio de suspensión	Tiempo en remisión hasta suspensión	Duración del estudio	Anti TNF	% Pts en remisión o LDA tras suspensión	Duración remisión o LDA sin AntiTNF
Nawata et al (9)	DAS28 VSG<2.6	>6 m	Seguim variable	20	5%	14.2 m
Brocq et al (21)	DAS28 VSG<2.6	>6 m	12 m	ADA, IFX, ETN	25%	14.7m
Tanaka et al (102)	DAS28 VSG<3.2	>6 m	12 m	IFX	55%	ND
van der Maas et al (51)	DAS28 VSG<3.2	>6 m	12 m	IFX	16%	ND
Harigai et al (22)	DAS VSG<2.2	1 vez	12 m	ADA	18%	ND

Systematic Review of Tumor Necrosis factor Inhibitor Discontinuation Studies in Rheumatoid Arthritis. **Navarro-Millán I et al.**

Revisión sistemática de artículos publicados entre 1999 y 2013

Ensayos clínicos alestorizados doble ciego

Ref/N	Estudio e Indicación	Criterio de suspensión	Tiempo en remisión hasta suspensión	Duración del estudio	Anti TNF	% Pts en remisión o LDA tras suspensión	Duración remisión o LDA sin AntiTNF
Quinn,2005 (7/10)	ERA	12 m tto Ninguno	ND	12 m	INFX	70	ND
van den Broek,2011 , (104)	BEST ERA	DAS44≤2.4	6 m	Variable	INFX	24	17 (3-47)
Smolen et al (197)	PRESERVEDAS28 >3.2<5.1	DAS28 VSG ≤3.2	6 m	12 m	ETN	43	ND
Detert et al (82)	HIT HARD VERA	Ninguno	ND	6 m	ADA	ND	ND
Kavanaugh et al (207)	OPTIMA ERA	DAS28 VSG ≤3.2	2 visitas con 1 m interval	12 m	ADA	81	ND
Nam JL (112)	IDEA ERA	DAS44<1.6 a los 6m	ND	78 s	INFX	76	ND

Sustained Clinical Remission and Rate of Relapse After Tocilizumab Withdrawal in Patients with Rheumatoid Arthritis

Luis Aguilar-Lozano, Jose Dionisio Castillo-Ortiz, Cesar Vargas-Serafin, Jorge Morales-Torres, Adriana Sanchez-Ortiz, Carlos Sandoval-Castro, Jorge Padilla-Ibarra,Claudia Hernandez-Cuevas, and Cesar Ramos-Remus

- **45 pacientes en remisión provenientes de EECC en 2 centros, con suspensión de TCZ tras remisión muy prolongada, seguidos durante 12 meses tras interrumpir TOCILIZUMAB**

ESTUDIO	Población	Incluidos	Recaída	Remisión sostenida
RADIATE	TNF IR	4	3	1
ROSE	DMARD IR	6	3	3
AMBITION	MTX naive	20	11	9
OPTION	MTX IR	15	8	7

Recaídas en 12 meses 25 (56%)
Recaídas hasta mes 5 21
AMBITION con recaída mas tardía

J Rheumatol 2013;40:1069-73

Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas:

Análisis descriptivo de 153 pacientes en condiciones de práctica clínica

Inciarte et als. Reumatol Clin. 2014:10:10-16

- **Método:**
- Estudio transversal de 153 pacientes consecutivos en una consulta monográfica de TB
- AR 82; EA 29; APs 20; Otras 22
- Criterio de reducción: Discrecional ≕Remisión >12 meses
- Pauta de reducción: Variable

Resultados

47 pacientes AR con dosis reducida

Tiempo en reducción 17 ± 17 m

Actividad baja de la enfermedad 28

Remisión 16

Minimun effective dosages of anti-TNF in rheumatoid arthritis. A cross-sectional study.

De la Torre I et als. Reumatología Clínica 2013

- **Método:** Estudio transversal de 195 pacientes vistos durante un año en un hospital de tercer nivel

	Respondedores N 104			No respondedores N 91 (%)		
	Dosis Reducida	Dosis Estandar	Dosis escalada	Dosis Reducida	Dosis Estandar	Dosis escalada
IFX 58 n%	1 (1,7)	7 (12)	20 (34,5)	1 (1,7)	18 (15,5)	20 (34,5)
ETN 81 n%	17 (21)	33 (40.7)	0	5 (6,2)	26 (32,1)	0
ADA 56 n%	10 (17,9)	24 (42,9)	2 (3,6)	4 (7,2)	15 (26,8)	1 (1,8)

Respondedores: DAS 28<3.2; No respondedores: DAS28 > 3.2

En Práctica clínica:

1. 20,5% de los pacientes están en reducción de dosis (la mayor parte con buena respuesta
2. 63% permanecen en dosis estándar
3. 16,5 % están en dosis escalada

Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience

Maneiro et als. Rheumatology, 2014

Método: Disminución de dosis o incremento del intervalo en pacientes con DAS28-ESR <2.6 *mantenido* en Artritis temprana (<2 años) o DAS28-ESR <3.2 en artritis establecida (>2 años)

	Anti TNF	IFX	ETN	ADA	CERT	TOCI	ABT
N (%) 64	49 (76.56)	10 (15,63)	28 (43.75)	9 (14.96)	2 (3.13)	10 (15.63)	5 (7.82)
Pauta de disminución		5 a 3 mg	7 a 10 d	2 a 3 s	2 a 3 s	8 a 4 mg	500 mg o de 4 a 6 s

	6m	9m	18m
Recaídas %	9.8	31.4	44.6
Aumento DAS>20% + 1AI	1.6	17.2	27.1
DAS 28 en la recaída	3.44 (2.94-4.79)		
DAS 28 tras reinducción	2.52 (1.42-3.21)		

Reducción de dosis de terapias biológicas en el HVM
Resultados en 95/136 pacientes en remisión

Método: Disminución de dosis o incremento del intervalo en pacientes con **DAS28-ESR <2.6** mantenido (>1 año) y **Ausencia de progresión significativa Rx** durante el periodo de tratamiento con el agente biológico.
Reducción de la dosis o aumento del intervalo a juicio de la médico responsable de la UTB en AR

	Global (400)	ETN(208)	ADA(120)	TOCI (44)*
N Reducción (%)	**93**	54	15	24
Pauta de primera reducción		50 a 25 mg/5-7 d 50 mg/7 a 10 d	2 a 3 s	8 a 6/4 mg
Tiempo hasta reducción en años	**4,4 (+/- 3)**	4,3 (+2,9)	4 (+2,9)	5,2 (+3.3)
DAS28 Basal	**5,16 (3,01-7,88)**	5,01 (3.55-7,25)	5,8 (3,63-7,58)	5,35 (3,2-7,0)
DAS 28 en la reducción	**1,94 (0,91-3,21)**	2,05 (1,01-3,11)	2,15	1,21 (0,77-2,4)

*** 2/3 de pacientes provenientes de EECC; Tiempo en remisión previo a la reducción > 3.5 años en 90% de los casos y menor tiempo de evolución de la AR**

Reducción de dosis de terapias biológicas en el HVM Resultados en 95/136 pacientes en remisión

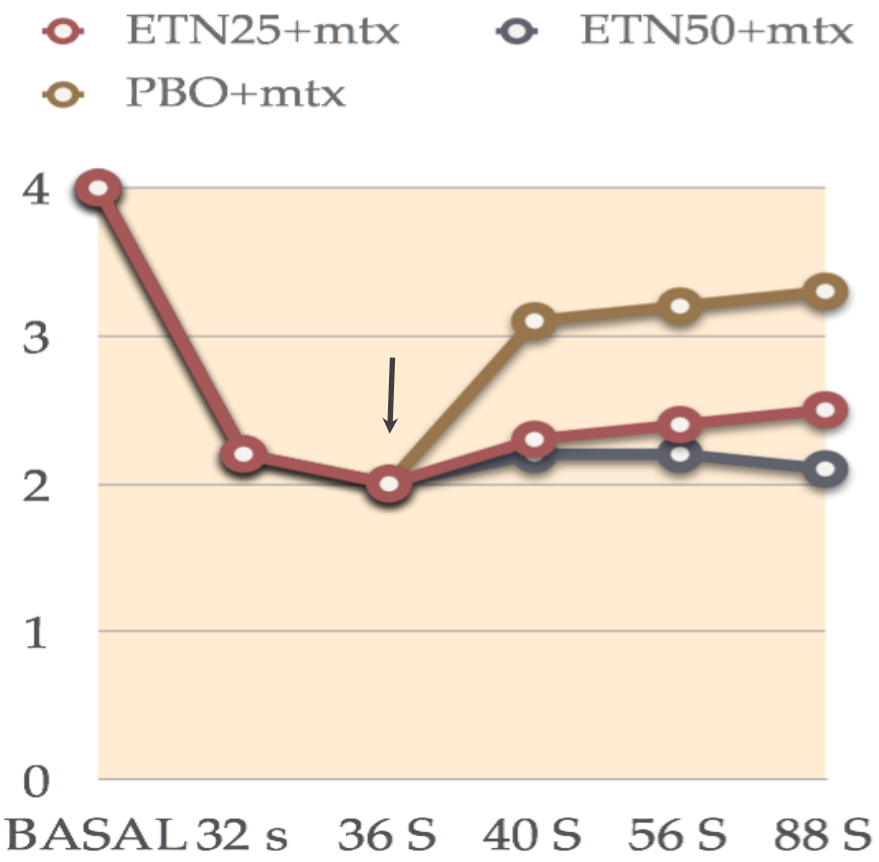
	Global	ETN	ADA	TOCI*
Número	**93**	54	15	24
Tiempo en dosis reducida en meses	**10,36 (+7,36)**	12 (+8,8)	4,66 (+2,66)	10,25 (+4,1)
Continúan en reducción	**80 (86%)**	45 (83,3%)	11 (73,3%)	23
Recidiva	**12 (13%)**	9 (16,6 %)	4 (26%)	0
DAS28 en Recidiva	**3,8 (3,3-5,5)**	3,8 (3,3-4,3)	4,4 (3,4-5,4)	0
Tiempo hasta recidiva	**3 a los 3 m 10 entre 3-9m**	3 a los 3 m 6 entre 3 y 9 m	4 entre 3 y 9 m	0

*** Pacientes provenientes de EECC; Tiempo en remisión previo a la reducción > 3.5 años en 90% de los casos y menor tiempo de evolución**

Reduction or withdrawal of ETN. The PRESERVE Study

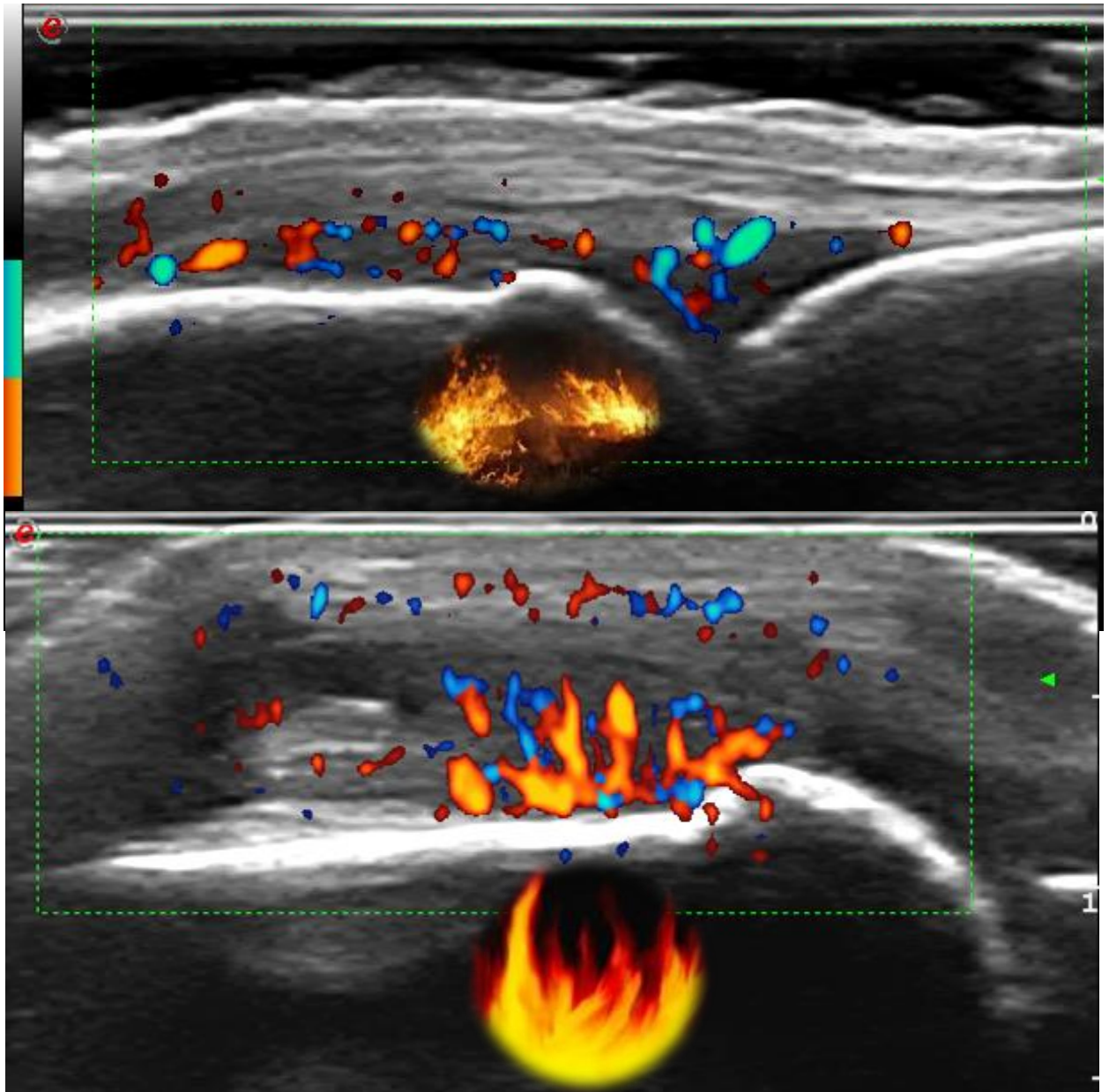
834 pts con actividad moderada >3.2<5.1 tratados con ETN 50 MG durante 32 S

DAS 28<3.2 en semana 36
mantenido entre s 12 y 36 aleatorizados a ETN25, ETN50 o PBO



- **Los pacientes aleatorizados a PBO se deterioraron de forma significativa respecto ambos grupos ETN**
- **El EC no tenía poder para determinar diferencias entre ETN 50 y ETN25**

Sinovitis Residual en remisión clínica



Valor predictivo de sinovitis subclínica por US

	Population	Status	US assessment	Outcome	Predictive value of US (Doppler)
Brown AK, et al. *Arthritis Rheum 2008*	102 RA p; sDMARD	Clinical remission (physician determined) for 6 months	Dominant wrist and MCP	Radiographic progression 12 months	19% p radiographic damage progression Rx damage progression was significantly associated with baseline scores on B-mode SH (OR 2.31) and synovial Doppler (OR 4.00) at the joint level
Scire CA, et al. *Rheumatology 2009*	106 early RA p; sDMARD	Clinical remission (DAS < 1.6)	44 joints	Relapse	32.5% of p showed relapse during the next 6 months Positive Doppler signal main predictor of short-term flare (OR 12.8)
Saleem B, et al. *Ann Rheum Dis 2012*	93 RA p; sDMARD	Clinical remission (physician determined) for 6 months	Dominant wrist and MCP	Flare	26% experienced a flare within 1 year Baseline Doppler activity was independently associated with risk of flare (OR 4.08)

Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy?

OBJECTIVE:

- To investigate whether a **strategy combining clinical and ultrasound (US) assessment** can select individuals with rheumatoid arthritis (RA) for sustained dose reduction of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF).

METHODS:

- Patients **not taking oral corticosteroids** with both **Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) remission (≤2.6) and absent synovitis on power Doppler US (PDUS 0) for >6 months** were invited to reduce their anti-TNF therapy dose by one-third.

RESULTS:

- Combined DAS28 and PDUS **remission was maintained by 96% of patients at 3 months followup, 63% at 6 months, 37% at 9 months, and 34% at 18 month**s followup. However, 88% of patients maintained at least low disease activity (LDA) with DAS28 <3.2 and PDUS ≤1 at 6 months. **The addition of PDUS identified 8 patients (25% of those that flared) in DAS28 remission, with subclinically active disease**..

CONCLUSION:

- **Combined clinical and US assessment identifies individuals in remission who may be suitable for anti-TNF dose reduction.**
- **Despite longstanding severe RA, a subset of our cohort sustained prolonged DAS28 and PDUS remission.**

Marks JL et al: Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 May;67(6):746-53. doi: 10.1002/acr.22552.

Factores predictores de recaída tras reducción / suspensión de biológicos

- DAS de actividad grave al inicio
- Tiempo de evolución hasta el biológico
- Positividad de FR y antiPCC
- Daño estructural
- Eco doppler positivo en pacientes en remisión clínica

Estrategias de optimización de terapias biológicas

- Probablemente es *mejor reducir que retirar*
  - La retirada es mas *factible en pacientes con artritis de inicio*
- La reducción de dosis se puede conseguir entre un 20-40% de los pacientes
- Mejor resultado en pacientes con enfermedad de menos duración, en remisión prolongada (> 6m), FR negativo
- La combinación Clínica e Imagen (US o RNM) puede ayudar en la selección del paciente susceptible de optimización
- La mejor estrategia de reducción no está bien establecida y pueden existir variaciones individuales considerables entre pacientes
- Cuestiones pendientes: Daño estructural

.

Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis.

- González Alvaro I et al. Rheumatology (Oxford). 2015 Jul;54(7):1200-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461. Epub 2014 Dec 19

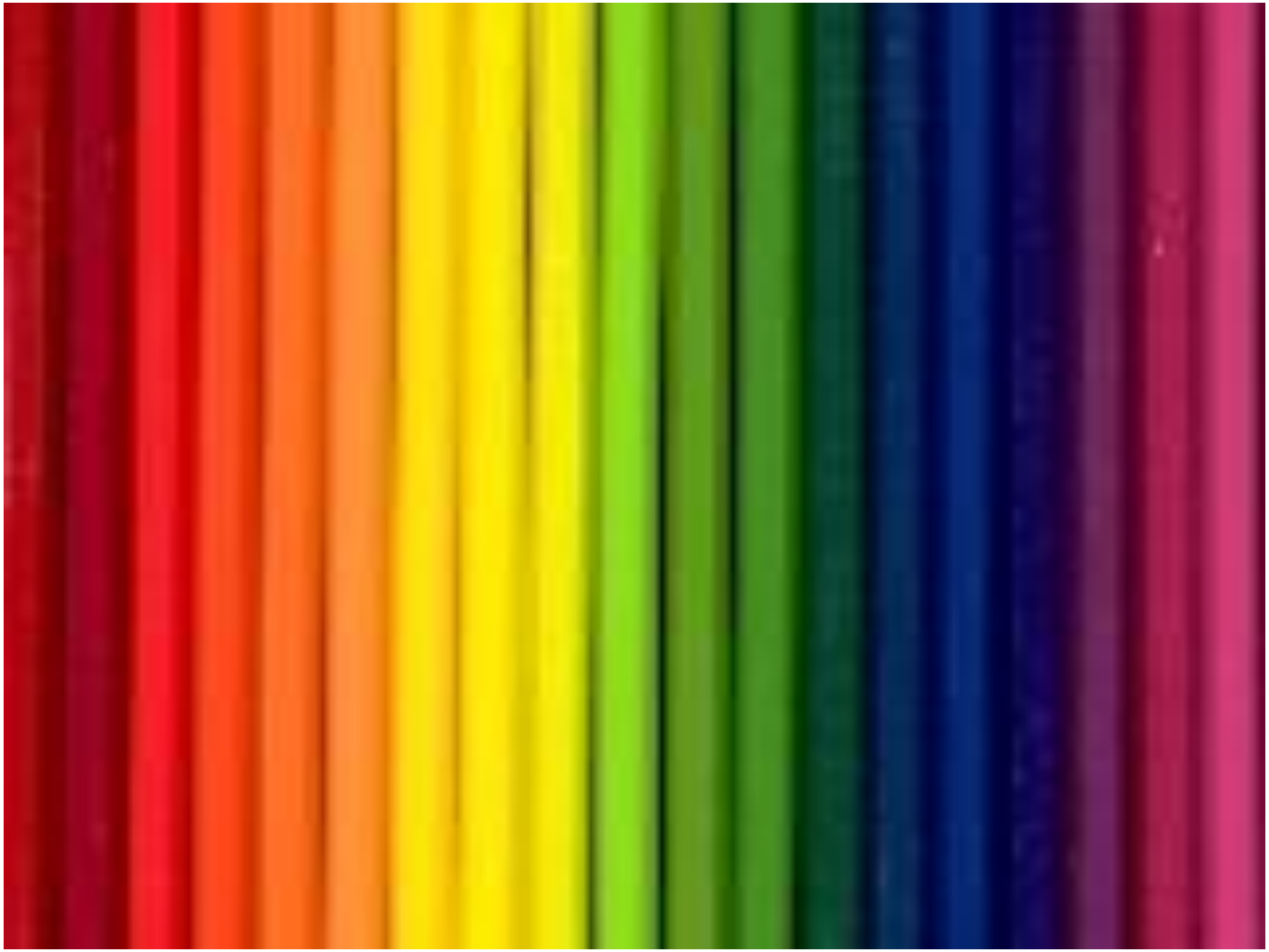
Estrategias de optimización de terapias biológicas





¿Por qué le llamamos amor cuando queremos decir…?

Estrategias de optimización de terapias biológicas



BIOLÓGICOS EN EL HUVM

Datos en 117 pacientes consecutivos evaluados por el **nuevo responsable de la UGC** desde 7 de enero de 2014

Datos 30 enero

Pacientes en REMISIÓN	**95%**
Pacientes a los que reduce dosis	**83%**

BIOLÓGICOS EN EL HUVM

Datos en 117 pacientes consecutivos evaluados por el **nuevo responsable de la UGC** desde 7 de enero de 2014

Criterios de reducción:

- AR de inicio…. DAS 28< 2.6
- AR establecida…..DAS 28<3.2

Estables > 12 meses

Datos proporcionados 20 de marzo

Pacientes en REMISIÓN+ LDA	**57%**
Propuesta de reducción de dosis	**67/117**
Aceptan reducción	**48 (85%)**
No aceptan	**19 (15%)**

BIOLÓGICOS EN EL HUVM

Datos en 117 pacientes consecutivos evaluados por el **nuevo responsable de la UGC** desde 7 de enero de 2014

Criterios de reducción:

- AR de inicio…. DAS 28< 2.6
- AR establecida…..DAS 28<3.2

Datos proporcionados 20 de marzo

Pacientes en REMISIÓN+ LDA	**57%**	
Propuesta de reducción de dosis		**67/117**
85% Aceptan reducción	**48**	
15% No aceptan	**19**	

Datos reales

- Reducción de dosis > 90% del total de los 117 pacientes revisados
- Reducción de Anti-TNF sc > 90%del total de pacientes
- Reducción de Tocilizumab > 95% del total de pacientes

RNM de bajo campo en un grupo de pacientes con reducción de dosis de biológicos

Método: Estudio prospectivo en 16 pacientes consecutivos en los que se realizó reducción de dosis de algún biológico: 10 ETN; 4 TOCI; 2 ADA
Fallo: Necesidad de volver a dosis inicial según el reumatólogo

	DAS28 VSG	RAMRIS			
		Erosión	Edema óseo	Sinovitis	Tenosinovitis
Basal (n 16)	2,24 (0,81-2,71)	13,5 (1-72)	0 (0-1)	1 (0-6)	0 (0)
3 meses (n 14)	2,24 (1,33-3)	14,5 (1-72)	0 (0)	1 (0-5)	0 (0-2)
6 meses (n 12)	2,36 (0,91.4.05)				