

Νεότερες εξελίξεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

*Κυριακή Μποκή
Λάρνακα 20-3-2011*

Εξελίξεις ΡΑ

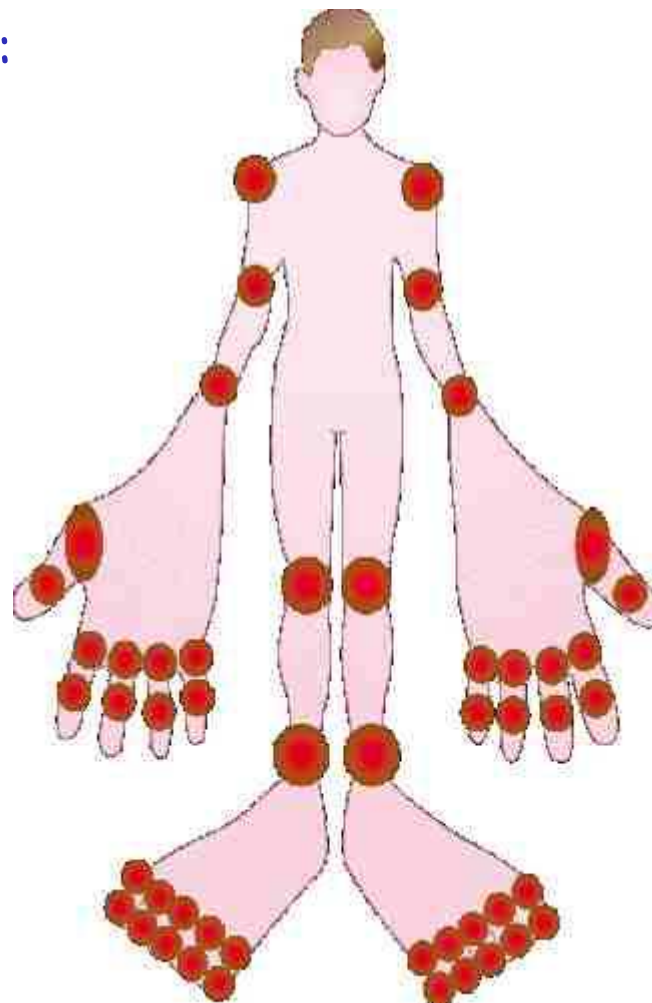
- Κατανοήσαμε καλύτερα την παθογένεια της ΡΑ
- Βιολογικοί παράγοντες
- Αντισώματα
- Αναθεωρημένα Κριτήρια
- Στρατηγική Θεραπείας

ACR Κριτήρια Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (1987)

- Απαιτούνται τουλάχιστον 4 από τα κριτήρια:

- Πρωινή δυσκαμψία >1 ώρα
- Αρθρίτις ≥ 3 αρθρώσεις
- Αρθρίτις αρθρώσεων χεριών (καρποί, MCPs, PIPs)
- Συμμετρική αρθρίτις
- Ρευματικά οζίδια
- Ρευματοειδής παράγοντας
- Ακτινολογικά ευρήματα

Διάρκεια τουλάχιστον 6 εβδομάδες



Αναθεωρημένα κριτήρια

- Τα κριτήρια του 1987 προέρχονται από ΡΑ ασθενείς με «εγκατεστημένη» νόσο
- Χρόνια διαβρωτική νόσος
- Αδυναμία αναγνώρισης και ταξινόμησης πρώιμης ΡΑ
- Νέα «αντίληψη» για ΡΑ
- Υποομάδα ασθενών με πρώιμη αδιαφοροποίητη υμενίτιδα $\Rightarrow$ πιθανή ΡΑ
- Αναγνώριση ασθενών «υψηλού κινδύνου» για εμμένουσα ή διαβρωτική νόσο $\Rightarrow$ πρώιμη διάγνωση

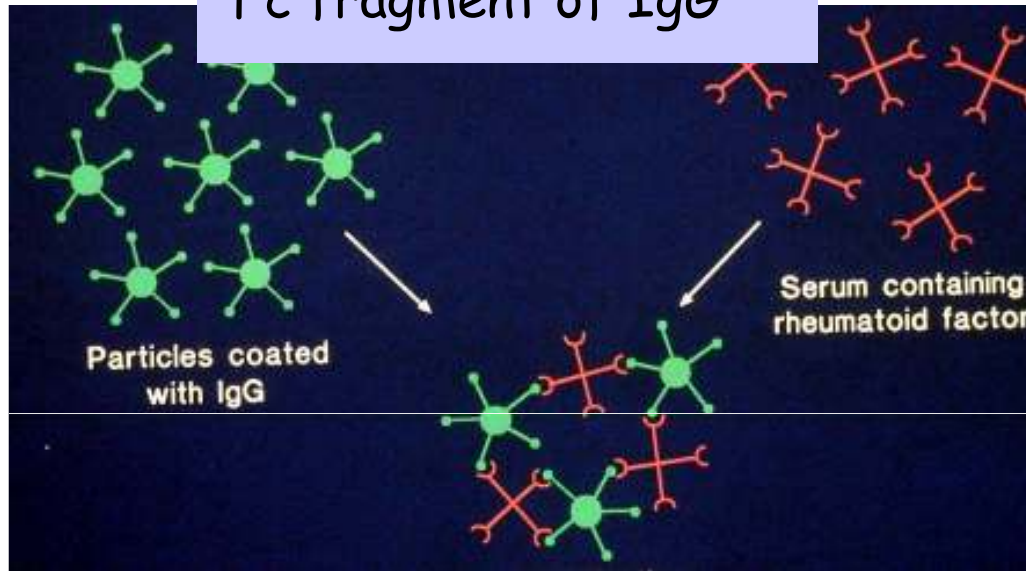
2010 ACR/EULAR Classification Criteria for RA

JOINTS (0-5)	
1 large joint	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints (large joints not counted)	2
4-10 small joints (large joints not counted)	3
>10 joints (at least one small joint)	5
SEROLOGY (0-3)	
Negative RF <u>AND</u> negative ACPA	0
Low positive RF <u>OR</u> low positive ACPA	2
High positive RF <u>OR</u> high positive ACPA	3
SYMPTOM DURATION (0-1)	
<6 weeks	0
>=6 weeks	1
ACUTE PHASE REACTANTS (0-1)	
Normal CRP <u>AND</u> normal ESR	0
Abnormal CRP <u>OR</u> abnormal ESR	1

- Definite RA: score of $\geq 6/10$

Ρευματοειδείς παράγοντες

autoantibody against
Fc fragment of IgG



Ρευματοειδείς παράγοντες

RA ~ 75-85%

RF (+) 50% στο 1^ο εξάμηνο
85% στη διετία

αυτοάνοσα ρευματικά
νοσήματα

σαρκοείδωση

χρόνιες λοιμώξεις

πνευμονική ίνωση

πρωτοπαθής χολική κίρρωση

ηλικιωμένα άτομα κλπ

Συχνότητα ψευδώς (+) RF

20 - 60 ετών	2 - 4 %
60 - 70 ετών	5%
>70 ετών	10 - 25%

ΡΑ - Αντι-CCP αντισώματα

- Αντισώματα έναντι
κιτρουλλινοποιημένων πεπτίδιων
(Cyclic Citrullinated Peptide)
- Η κιτρουλλίνη είναι ένα αμινοξύ,
προέρχεται από την ενζυματική
τροποποίηση του μορίου της
αργινίνης



Αντισώματα έναντι CCP

- Ειδικός διαγνωστικός ορολογικός δείκτης RA
 - Παρατηρείται σε > 70% ασθενείς με RA
 - Παρατηρείται πολύ πρώιμα (πριν να εκδηλωθεί η νόσος)
- Υψηλά επίπεδα
 - Προγνωστικός δείκτης διαβρωτικής νόσου
- Πιθανόν χρήσιμος δείκτης στη διαφορική διάγνωση RA και άλλων πολυαρθρικών συνδρόμων

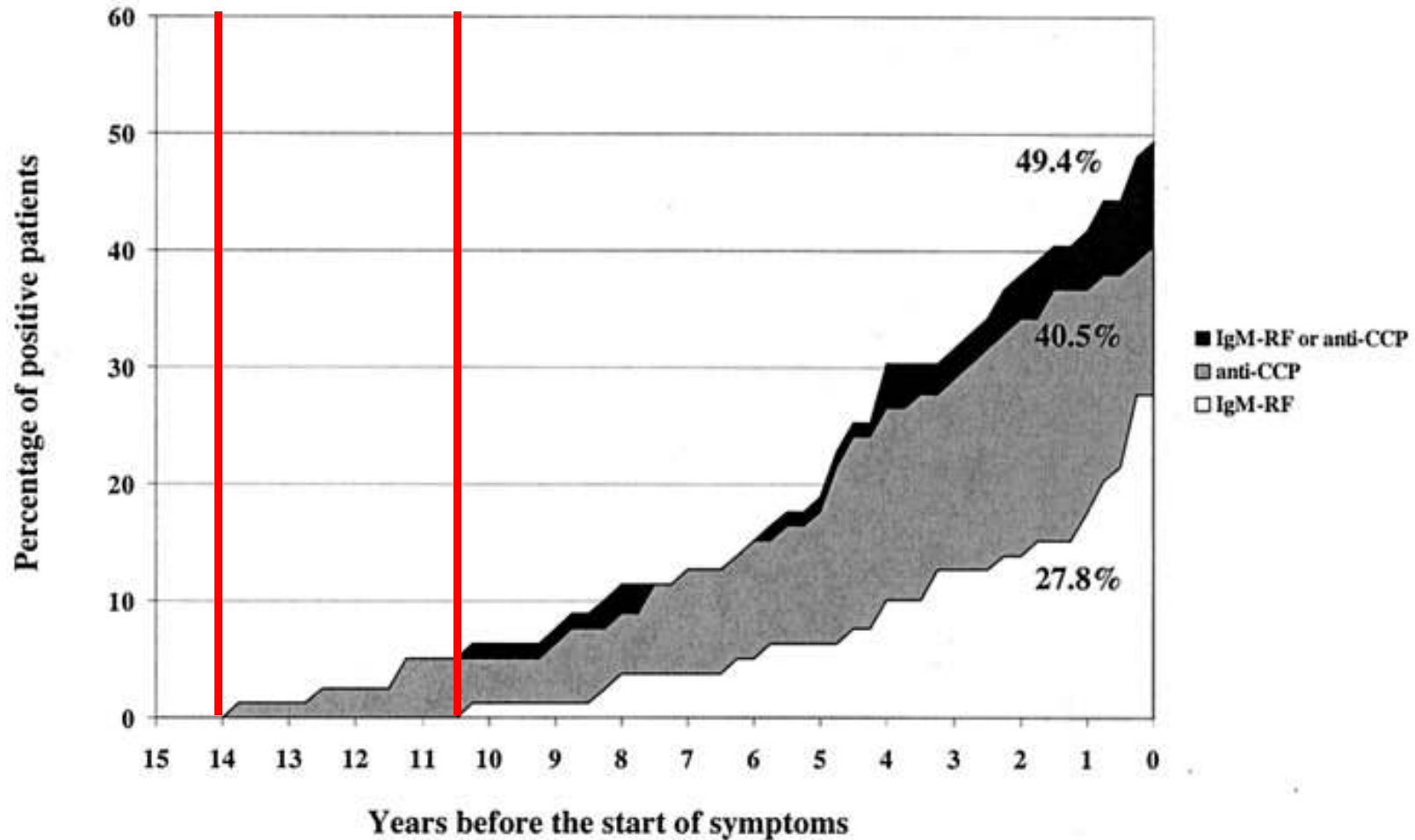
Sebbag M et al .J Clin Invest 1995; 95:2672-9

Schellekens GA et al. Arthritis Rheum 2000; 43:155-63

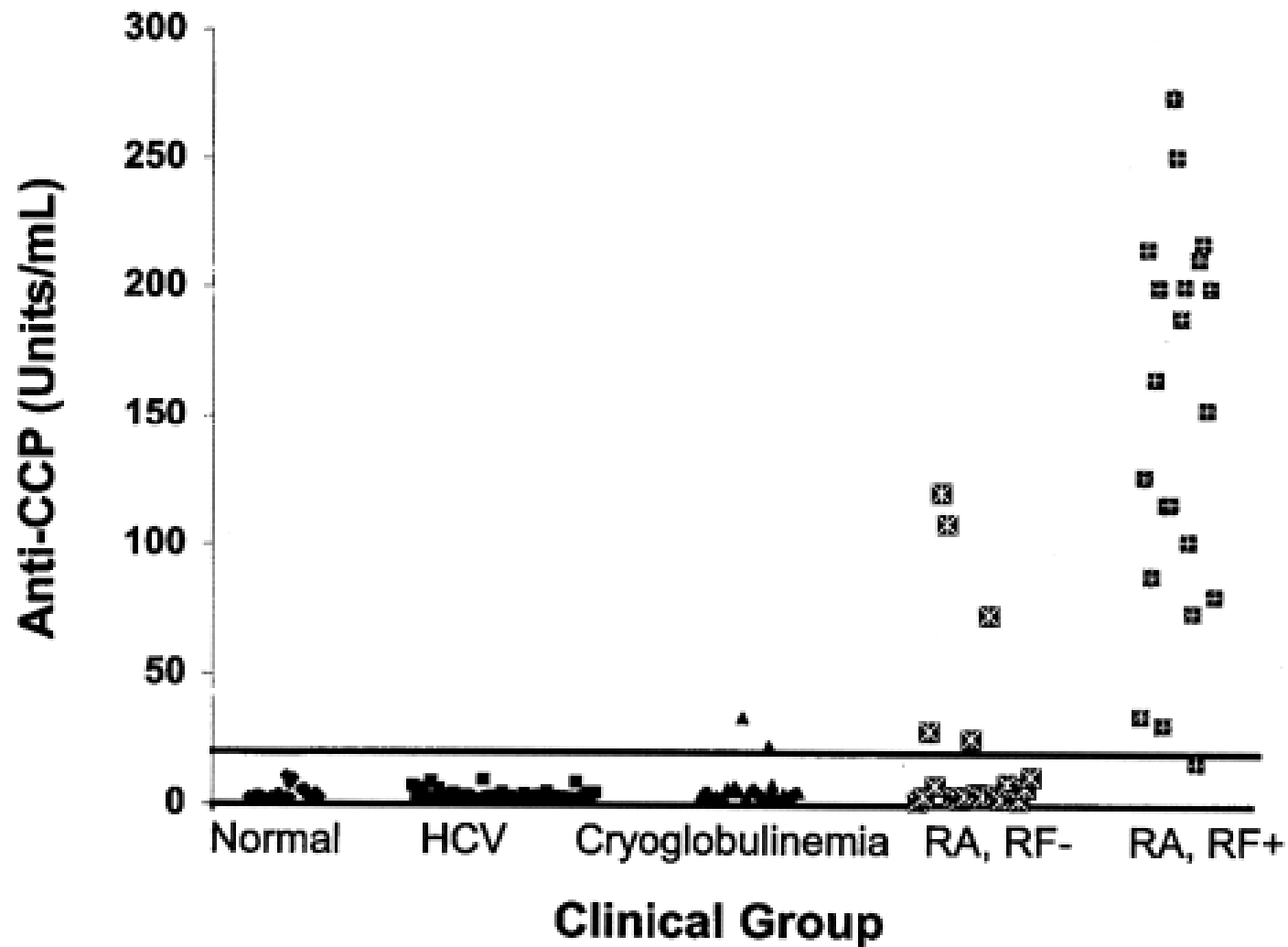
Kroot EJ et al. Arthritis Rheum 2000; 43:1831-5

Nishimura K et al. Ann Intern Med 2007; 146:797-808

Autoantibodies may precede clinical disease



anti-CCP in RF-associated diseases



ΡΑ - Αντι-CCP αντισώματα

- Παρόμοια ευαισθησία (55-65%)
Υψηλότερη ειδικότητα (> 90 %) } σε σχέση με τον RF

	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Anti-CCP	56%	90%
IgM RF	73%	82%
Anti-CCP+ RF+	80%	99%

Lee DM, Ann Rheum Dis. 2003;62:870-874

Avouac J et al Ann Rheum Dis 2006, 65:845-51

Στόχος της Θεραπείας RA

- Μείωση σημείων και συμπτωμάτων
- Βελτίωση λειτουργικής ικανότητας
- Πρόληψη αρθρικής καταστροφής και αναπηρίας
- Μείωση νοσηρότητας και θνητότητας
- Αναγνώριση και θεραπεία συνοσηρότητας

Στρατηγική για επίτευξη στόχων

- Πρώιμη διάγνωση
- Πρώιμη επιθετική παρέμβαση με DMARDs
- Συνδυασμός DMARDs
- Βιολογικοί παράγοντες
- “Εντατική παρακολούθηση” του θεραπευτικού αποτελέσματος
- Αντικειμενικοί δείκτες ενεργότητας νόσου και θεραπευτικής ανταπόκρισης

Θεραπευτικοί στόχοι

- Η έκβαση της νόσου βελτιώνεται όταν υπάρχει καθορισμένος στόχος θεραπείας
- Ο στόχος της Θεραπείας ΡΑ $\Rightarrow$ ύφεση
ή $\Downarrow$ ενεργότητα νόσου

Clinical Measures of RA Disease Activity

Instrument	Thresholds of Disease Activity			
	Remission	Low	Moderate	High
DAS28	≤ 2.6	≤ 3.2	> 3.2 and ≤ 5.1	> 5.1
SDAI	≤ 2.8	≤ 11	> 11 and ≤ 26	> 26
CDAI	≤ 2.2	≤ 10	> 10 and ≤ 22	> 22
RADAI		< 2.2	≥ 2.2 and ≤ 4.9	$> 4.9^*$
PAS or PASII		< 1.9	≥ 1.9 and ≤ 5.3	> 5.3
RAPID		< 6	≥ 6 and ≤ 12	> 12

**Median. DAS = Disease Activity Score 28-defined remission; SDAI = Simplified Disease Activity Index; CDAI = Clinical Disease Activity Index; RADAI = Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index; PAS = Patient Activity Scale; RAPID = Routine Assessment Patient Index Data. Saag KG, et al. Arthritis Rheum. 2008;59(6):762-784.*

DAS28: Ενεργότητα νόσου

Δείκτης



5.1

Σοβαρή

Μέτρια

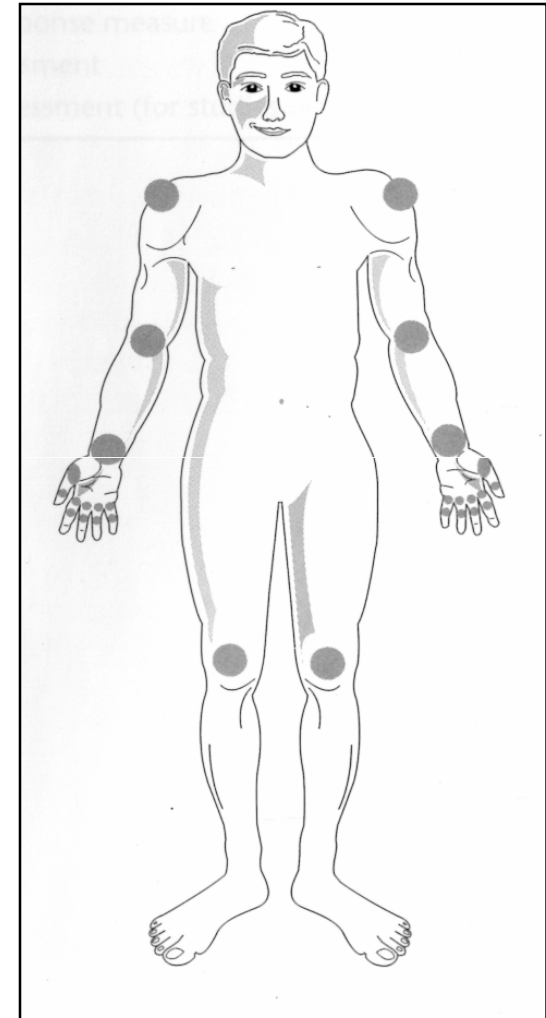
3.2

Μικρή

2.6

Υφεση

- Αριθμός επώδυνων αρθρώσεων
- Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων
- ΤΚΕ (mm/h)
- Γενική κατάσταση υγείας (VAS)



$$\text{DAS 28 (4 μεταβλητές)} = 0,56 * \text{TE28} + 0,28 * \text{SW28} + 0,7 * \text{ESR} + 0,014 * \text{GH}$$

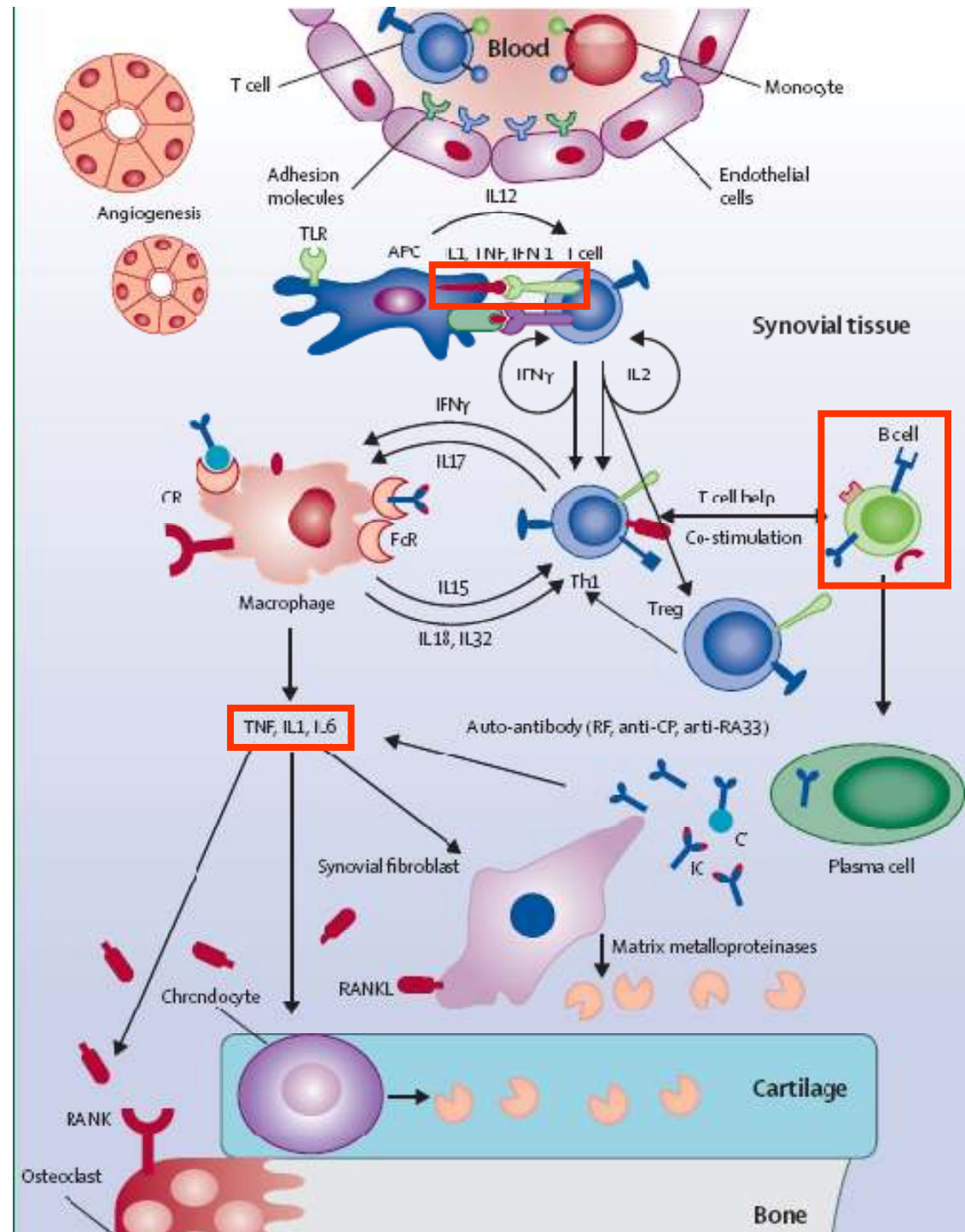
Ανταπόκριση κατά EULAR

- Ανταπόκριση κατά EULAR σημαίνει: βελτίωση της δραστηριότητας νόσου και χαμηλότερο επίπεδο ενεργότητας
- Καλή ανταπόκριση: >1,2 βελτίωση DAS από τιμή αναφοράς και DAS κατά το follow-up $\leq 2,4$

DAS at Endpoint	Improvement in DAS From Baseline		
	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 2.4	Good		
> 2.4 and ≤ 3.7		Moderate	
> 3.7			None

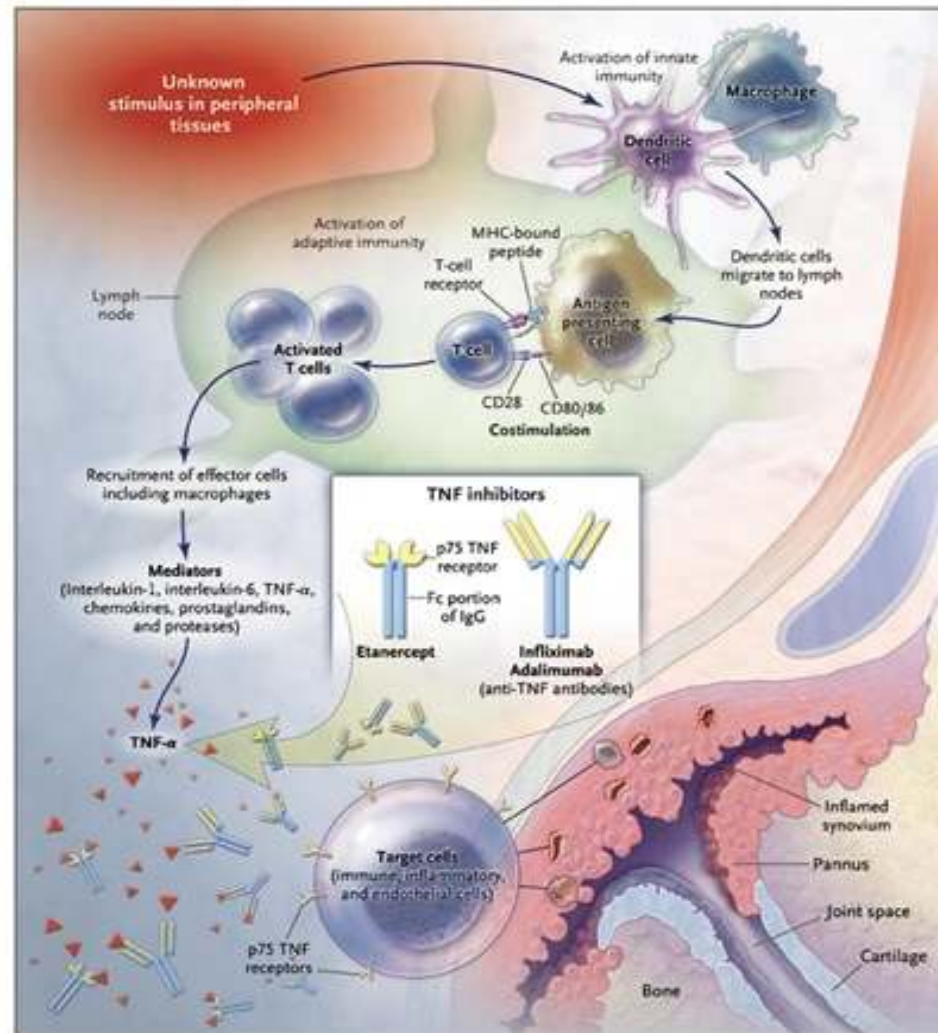
DAS28 at Endpoint	Improvement in DAS28 From Baseline		
	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 3.2	Good		
> 3.2 and ≤ 5.1		Moderate	
> 5.1			None

Βιολογικοί παράγοντες στην κλινική πράξη



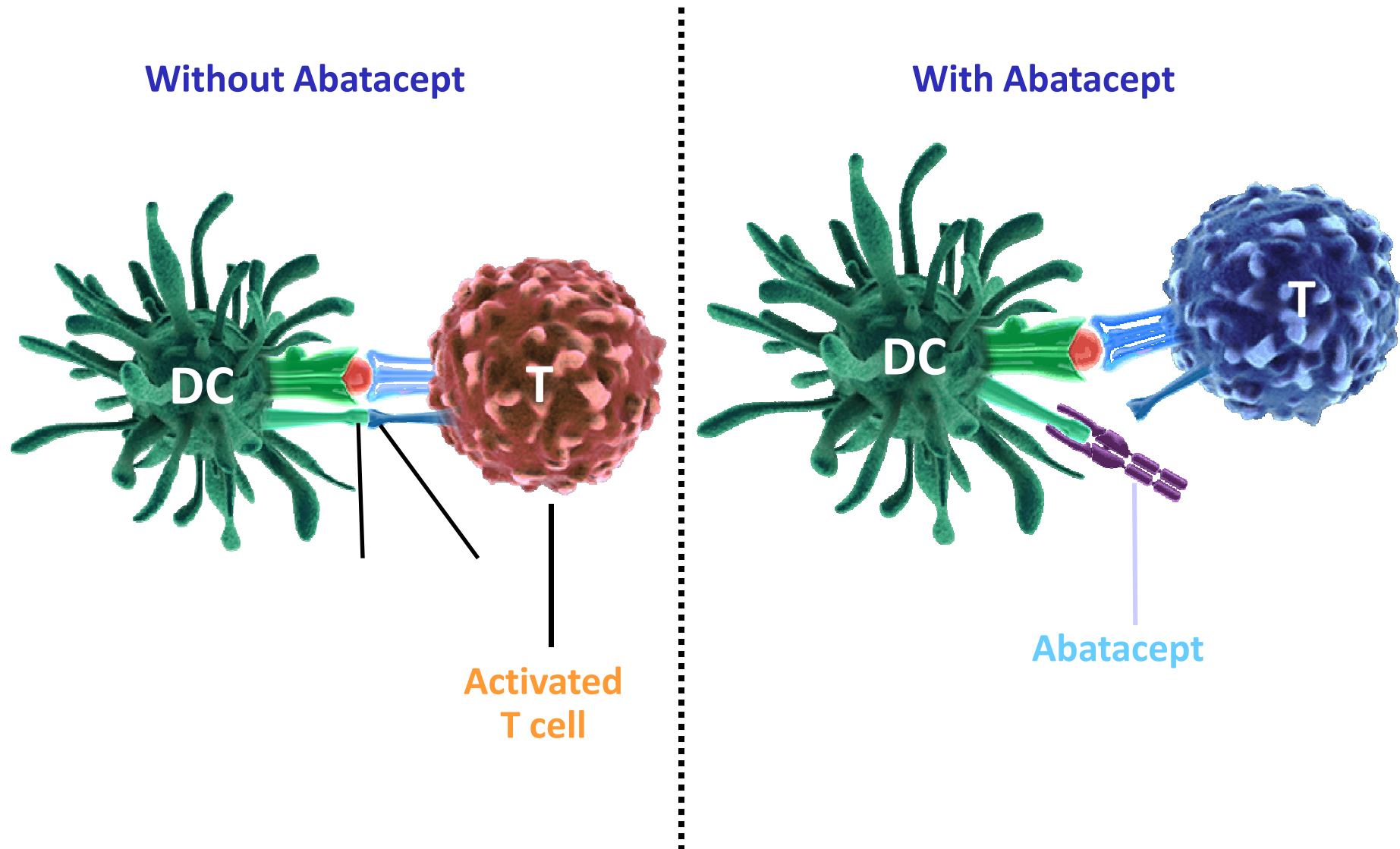
Smolen JS et al Lancet 2007;370:1861-74

Tumor Necrosis Factor (TNF)

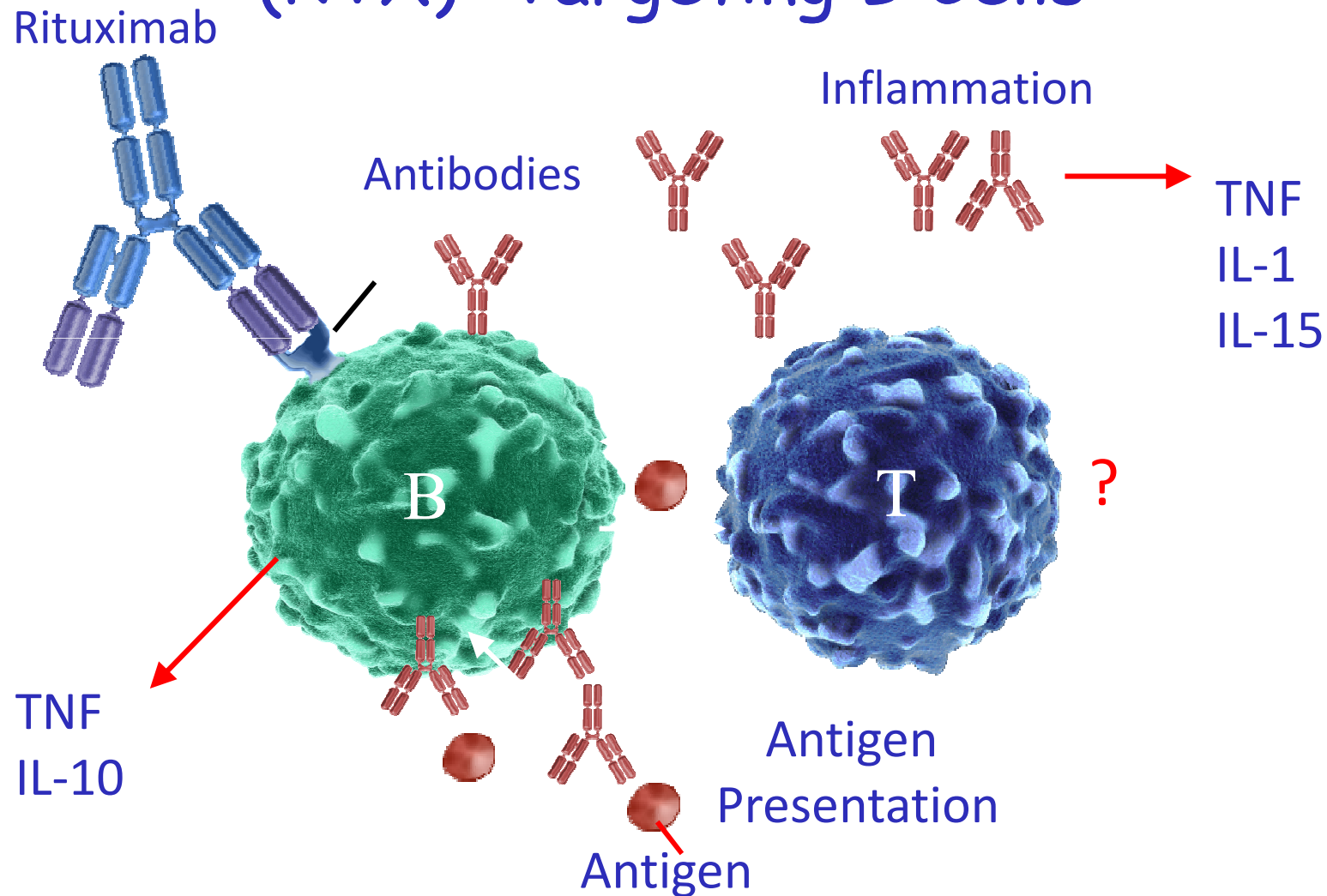


Scott DL, Kingsley GH. *N Engl J Med*. 2006 Aug 17;355(7):704-12.

Mechanism of Action of Abatacept Inhibiting T-Cell Co-stimulation



Mechanism of Action of Rituximab (RTX): Targeting B Cells



Πώς επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι; “Στενή παρακολούθηση” της ΡΑ

Table 1 Characteristics of the tight control studies

Study	Interventions/groups	n	Medication at the start	Frequency of assessment	Inclusion criteria	Disease duration
FIN-RACo	Combination therapy*	97	SSZ, MTX, HCQ, predn	3 months (variable)	ARA criteria RA, 18–65 yr, symptoms <2 yr, active disease ≥3 SJ and 3 of: ≥28 mm/h ESR or ≥19 mg/l CRP, ≥29 min/ms, >5 SJ or >10 TJ	<2 yr
	Mono therapy	98	SSZ ± predn	3/6 months (clinical decision/variable)		
TICORA	Intensive management†	55	DMARD, i.a. steroid	1 month (DAS)	18–75 yr, disease duration <5 yr, active disease (DAS>2.4)	<5 yr
	Routine management	55	DMARD mono	3 months (clinical decision)		
BeSt	Sequential mono therapy*	126	MTX	3 months (DAS44)	ACR criteria RA, ≥18 yr, disease duration ≤2 yr, active disease: ≥6 of 66 SJ, ≥6 of 68 TJ, ≥28 mm/h ESR, ≥20 mm VAS global health	<2 yr
	Step-up combination therapy*	121	MTX	3 months (DAS44)		
	Initial combination therapy + h.d. predn*	133	MTX, SSZ, predn	3 months (DAS44)		
	Initial combination therapy + infliximab*	128	MTX, infliximab	3 months (DAS44)		
CAMERA	Intensive strategy group†	151	MTX	1 month (computer decision program)	ACR criteria RA, ≥16 yr, early RA (<1 yr)	<1 yr
	Conventional strategy group	148	MTX	3 months (clinical decision)		

TICORA

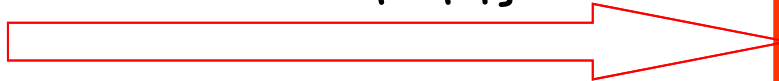
Αποτελεσματικότητα της συστηματικής παρακολούθησης βάσει του DAS

Single-blind, 18-month, controlled trial, including 110 patients with RA

<5 years, randomized to either intensive management of protocol-based escalation of DMARDs or routine care

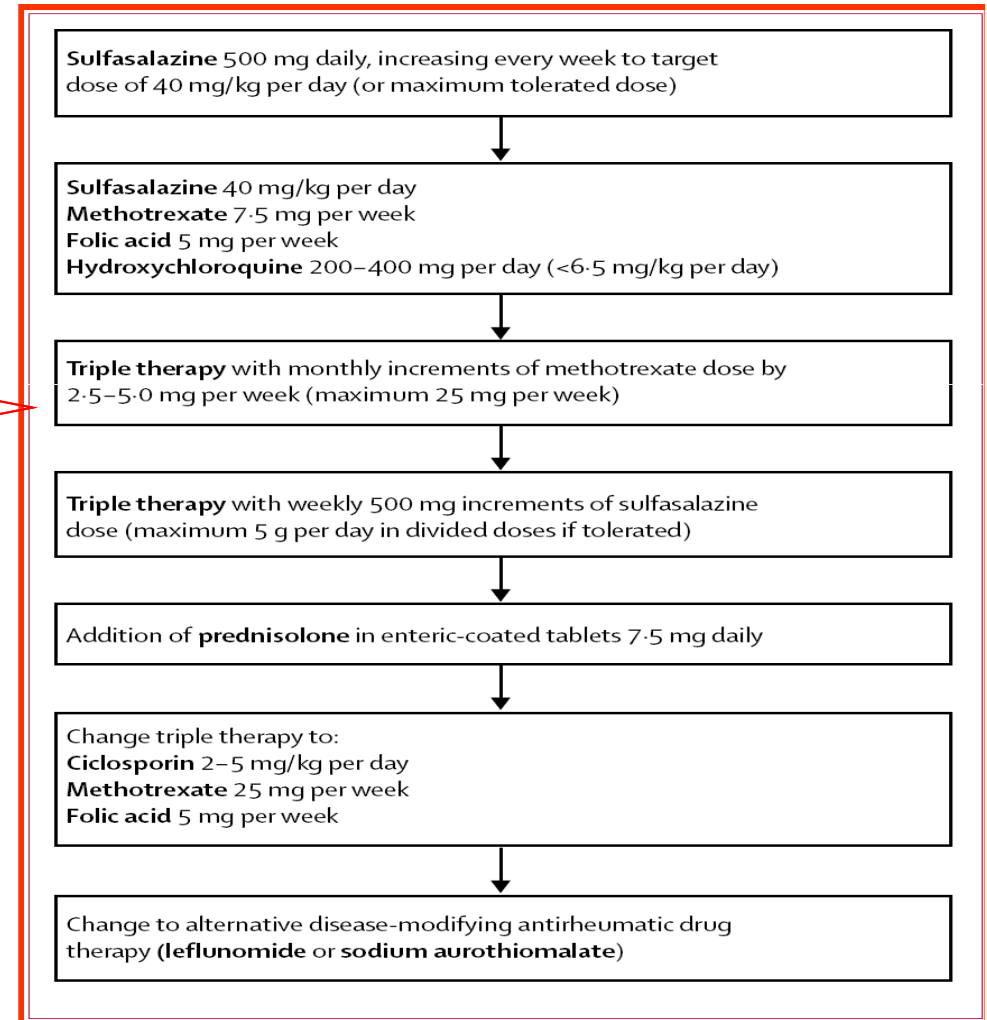
A. Εντατική παρακολούθηση

- Εκτίμηση DAS /μήνα
- DAS >2.4 → ↑ αγωγής

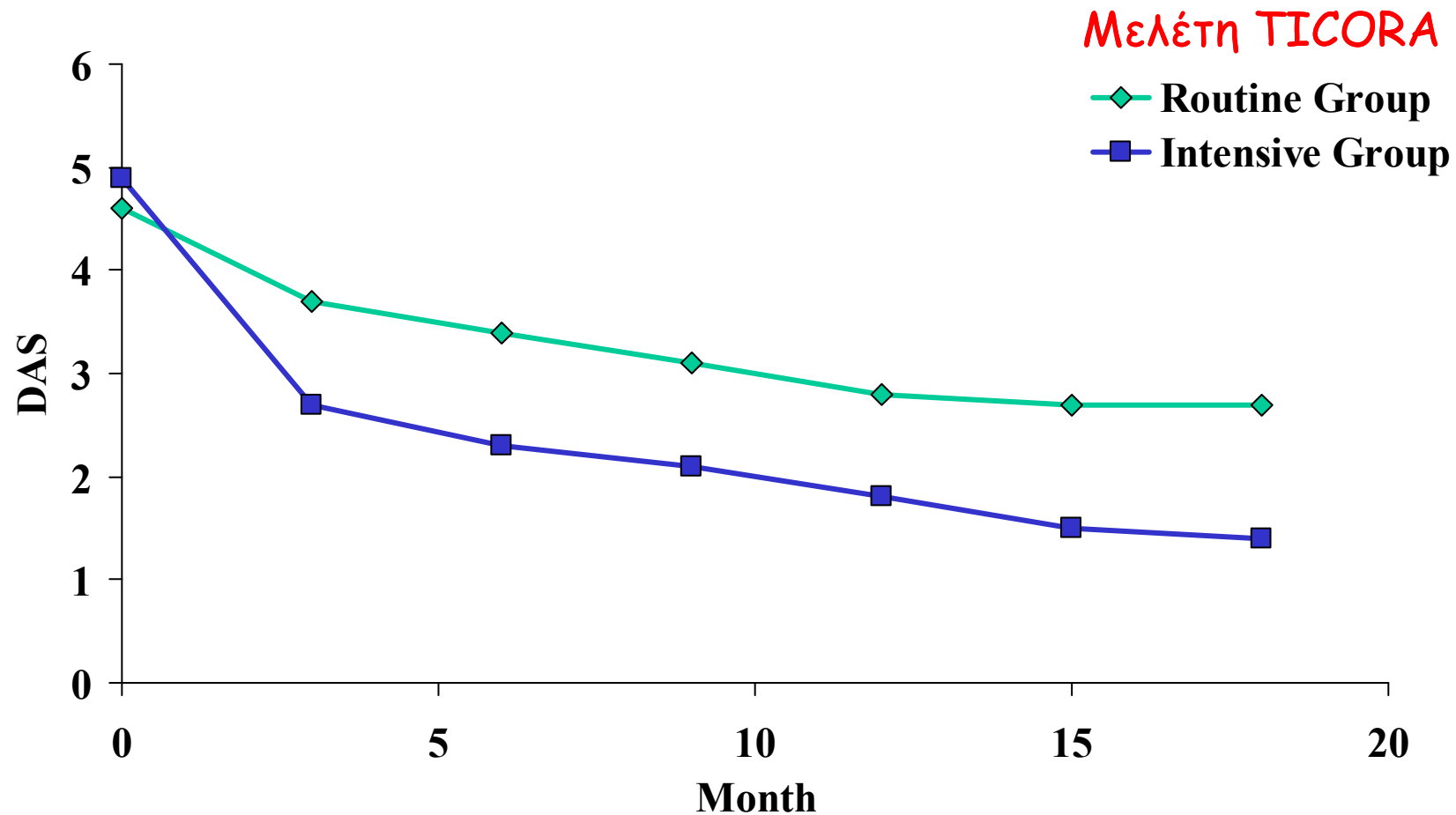


B. Συνήθη παρακολούθηση

- Εκτίμηση /3μήνες
- Τροποποίηση αγωγής βάσει της γνώμης του ιατρού

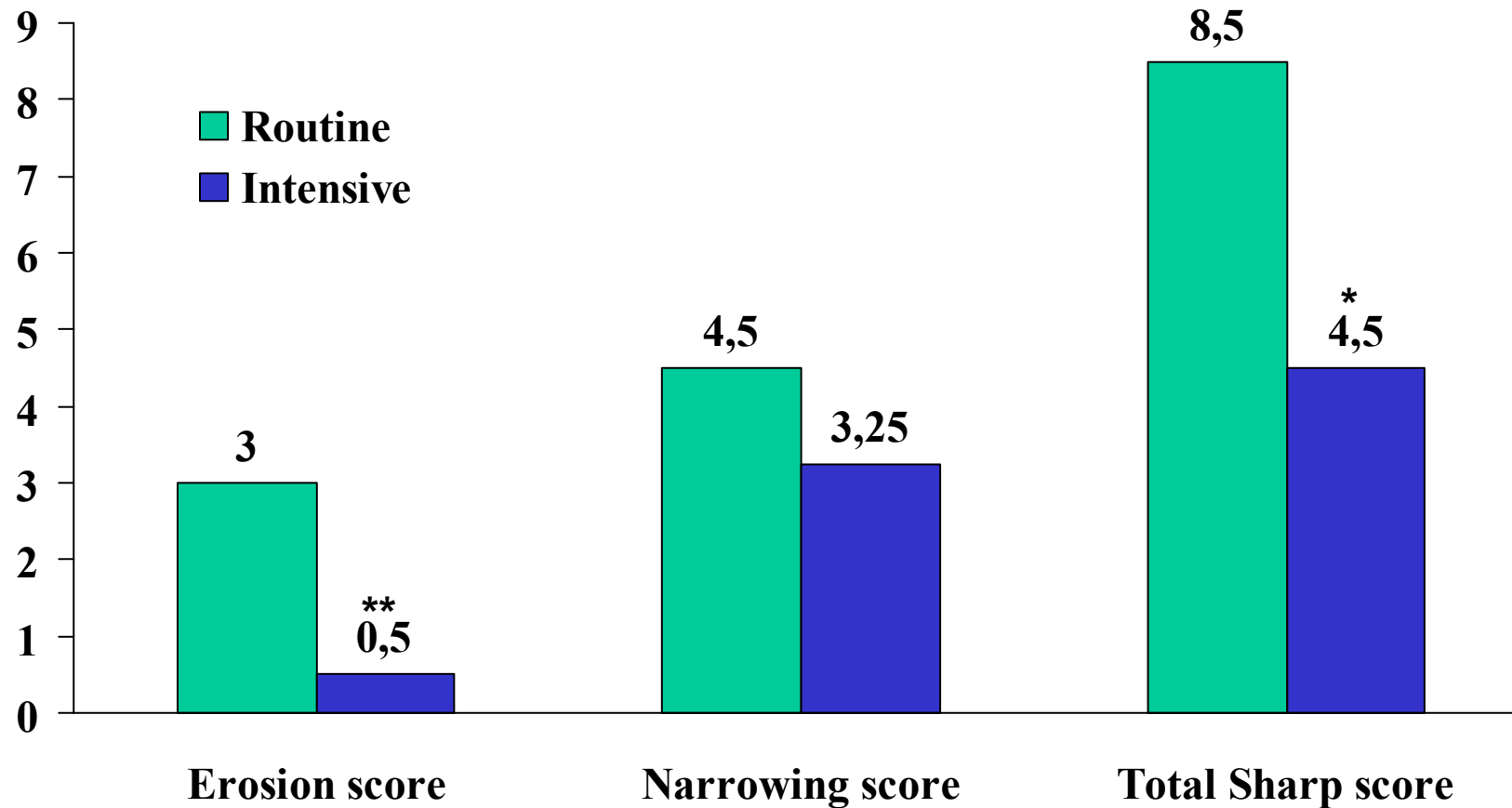


Αποτελεσματική η συστηματική παρακολούθηση και τροποποίηση της αγωγής βάσει του DAS



ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ

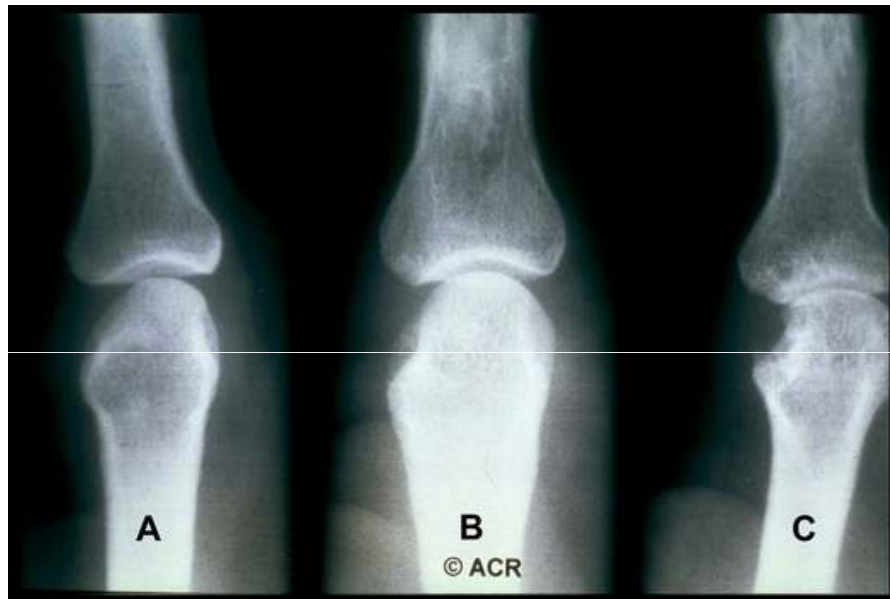
Median change in erosion, joint space narrowing and total Sharp score between 0 and 18 months



* $P < 0.02$, ** $P < 0.002$, Mann-Whitney

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Πρώιμη εμφάνιση ακτινολογικών ευρημάτων



XRay



MRI



Ultrasound

Μελέτη «TICORA»

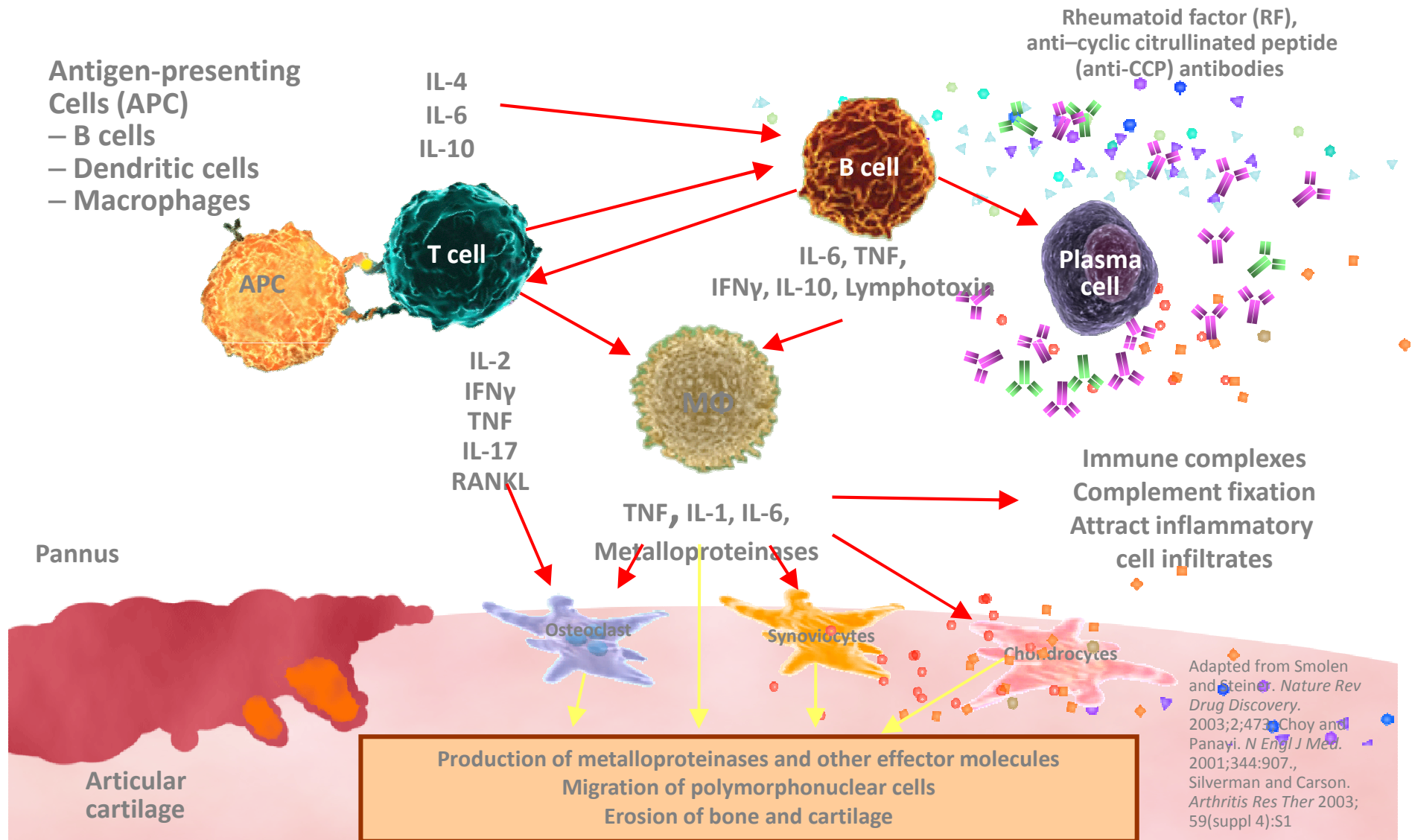
	Intensive group (n=55)	Routine group (n=55)	Odds ratio (95% CI)	p*
EULAR good response	45 (82%)	24 (44%)	5.8 (2.4–13.9)*	<0.0001
EULAR remission	36 (65%)	9 (16%)	9.7 (3.9–23.9)*	<0.0001
ACR 20 response	50 (91%)	35 (64%)	5.7 (1.9–16.7)*	<0.0001
ACR 50 response	46 (84%)	22 (40%)	6.1 (2.5–14.9)*	<0.0001
ACR 70 response	39 (71%)	10 (18%)	11 (4.5–27)*	<0.0001

Intention-to-treat analysis of all patients randomised, including those who died or withdrew from the study. Analysis of patients completing the study is very similar (data not shown). *Mantel-Haenszel procedure used.

Table 2: Number of patients responding at 18-month assessment

- Η συστηματική παρακολούθηση και τροποποίηση της αγωγής βάσει τιμών στόχων του DAS:
 - Είναι εφικτή
 - Ελέγχει αποτελεσματικά τη νόσο
 - Περισσότεροι ασθενείς σε πλήρη ύφεση
 - Βελτιώνει τη λειτουργικότητα
 - Ελαττώνει την εξέλιξη των αρθρικών διαβρώσεων

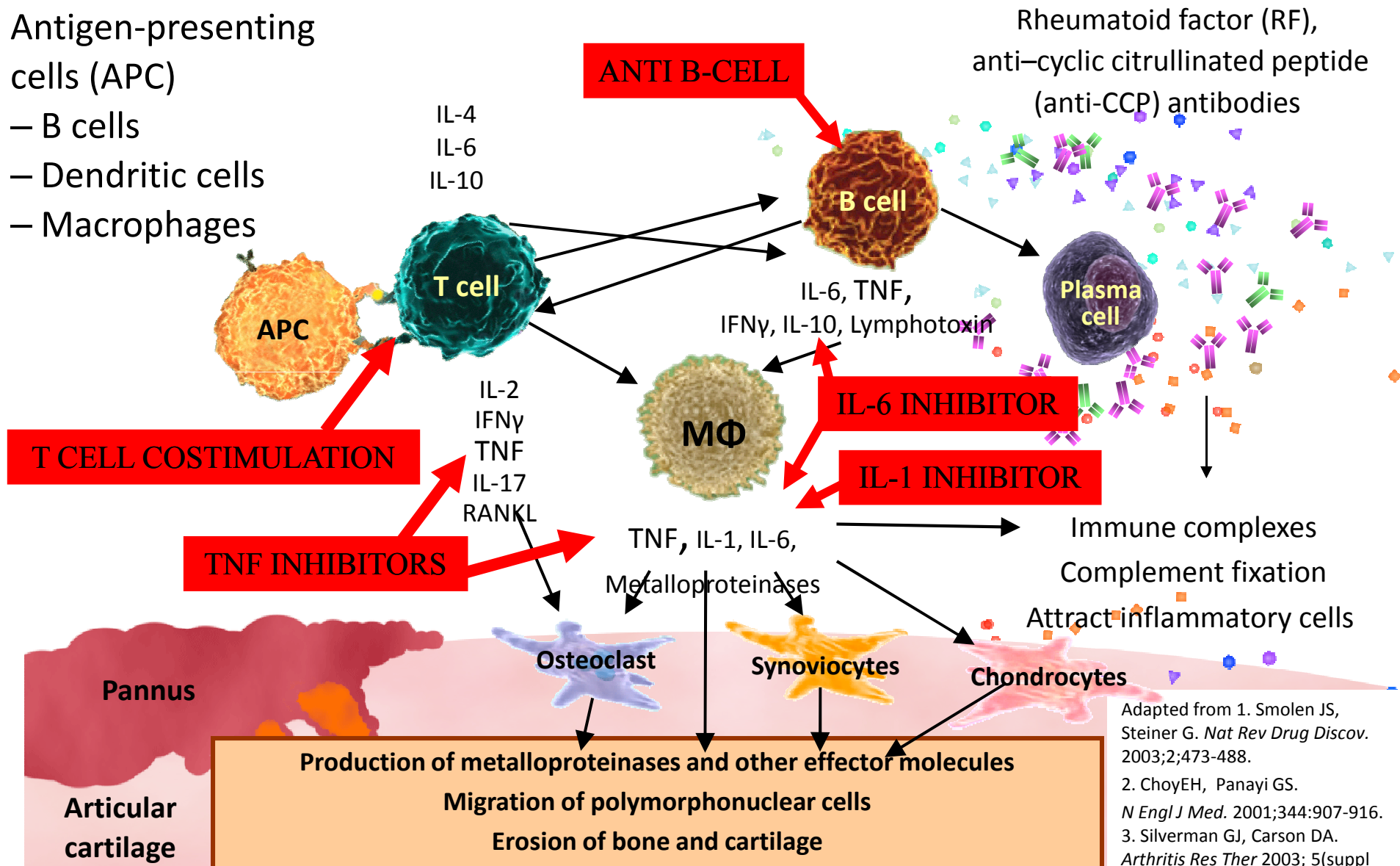
RA Pathogenesis



Pathogenesis & Targets of RA Therapy

Antigen-presenting cells (APC)

- B cells
- Dendritic cells
- Macrophages



Adapted from 1. Smolen JS, Steiner G. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2;473-488.
 2. Choy EH, Panayi GS. *N Engl J Med.* 2001;344:907-916.
 3. Silverman GJ, Carson DA. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(suppl 4):S1-S6.

Rheumatoid Arthritis Therapy 2010

- Traditional DMARDs

- **Monotherapy**

- Methotrexate-MTX
 - Early aggressive dosing
 - Sulfasalazine
 - Leflunomide
 - Hydroxychloroquine

- **Combination therapy**

- Dual therapy
 - Triple therapy

- Glucocorticoids

- Combined with DMARDs

- Biologic therapies

- TNF antagonists

- Adalimumab
 - Etanercept
 - Infliximab
 - Certolizumab pegol
 - Golimumab

- IL-1 antagonist

- Anakinra

- T cell Costimulation modulation

- Abatacept

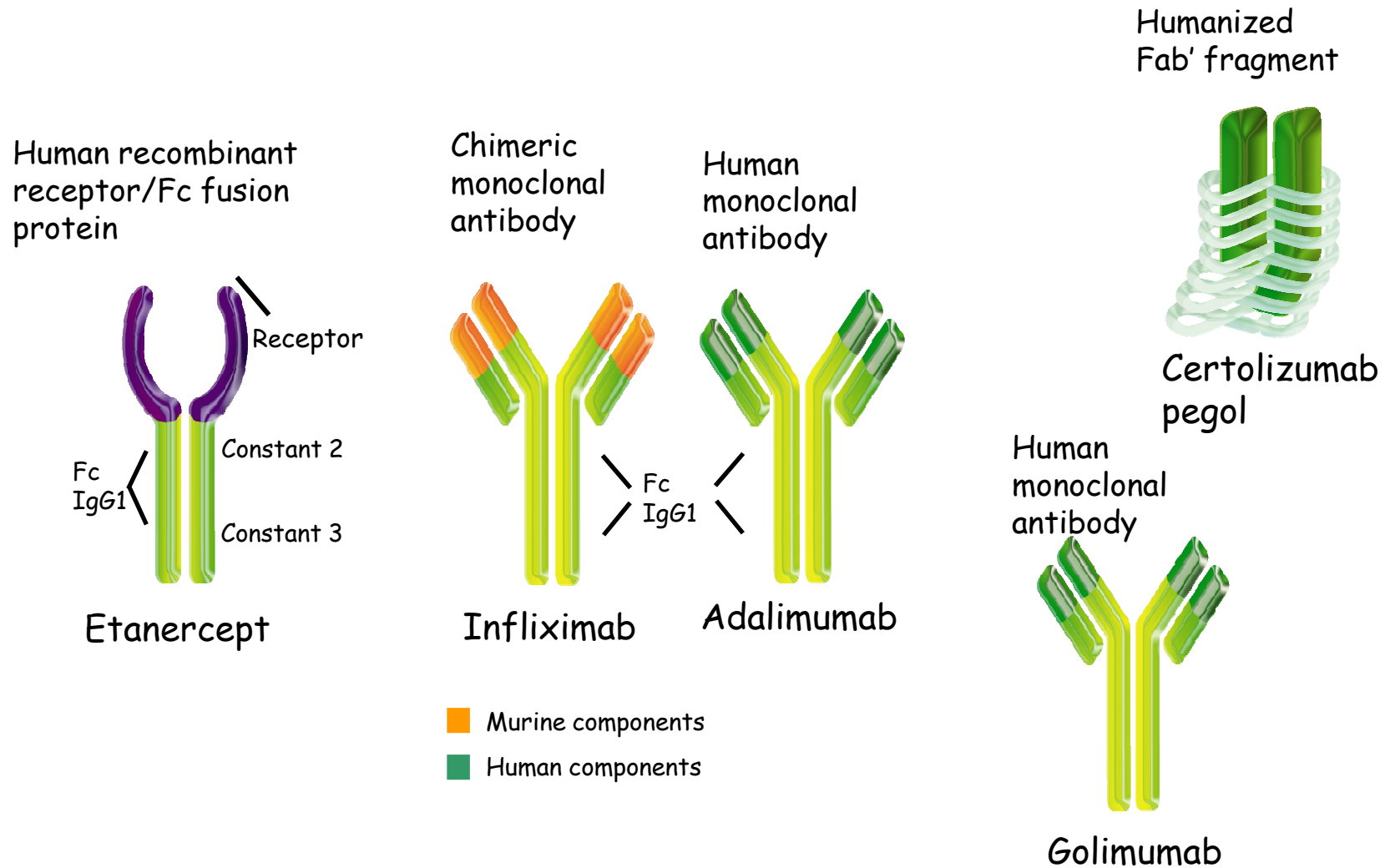
- B cell depletion

- Rituximab

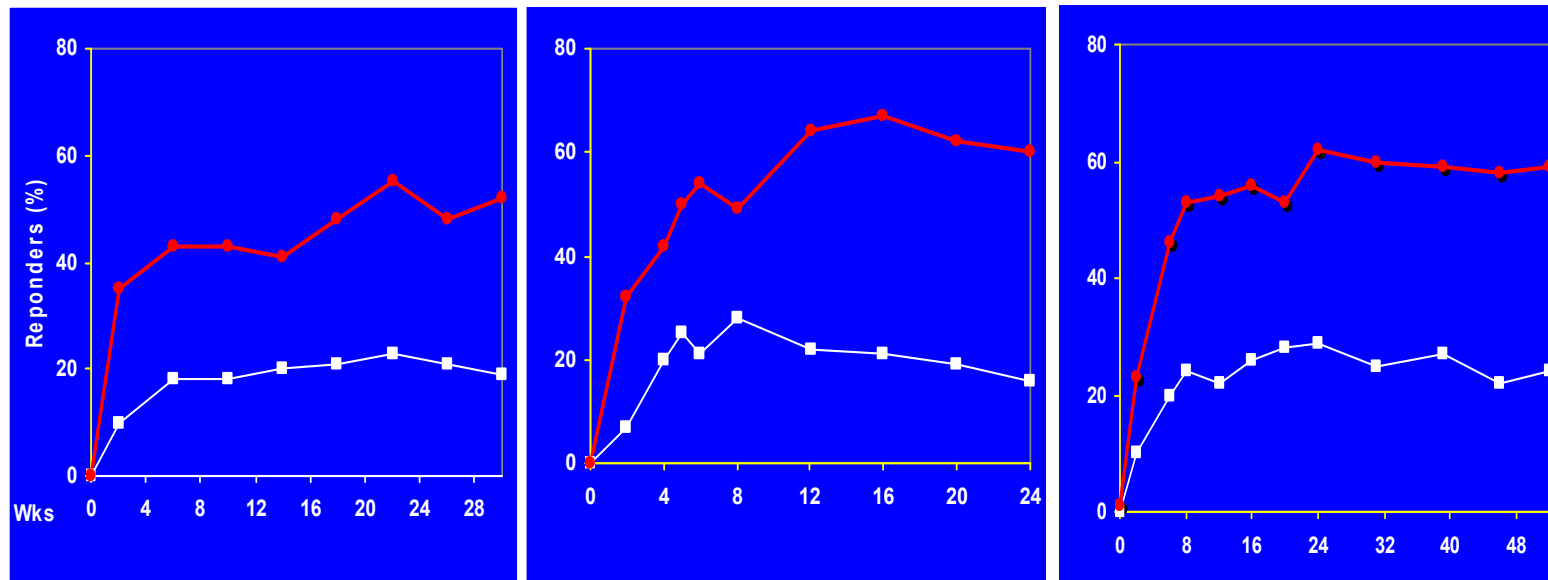
- IL-6 antagonist

- Tocilizumab

Αντι-TNFα βιολογικοί παράγοντες



Ταχεία Θεραπευτική απάντηση ACR20



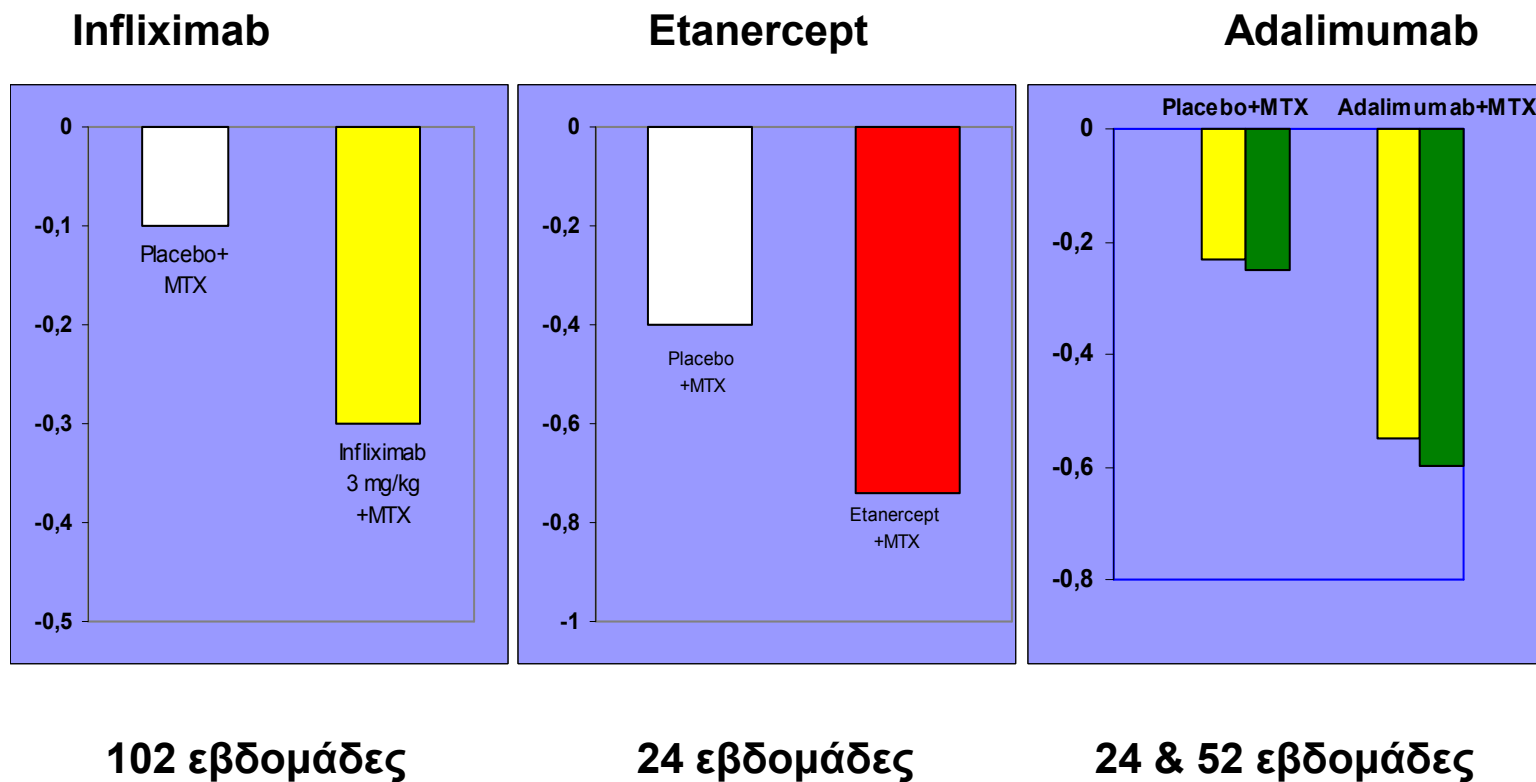
Infliximab+MTX vs Placebo Etanercept+MTX vs Placebo Adalimumab+MTX vs Placebo

Lipsky PE et al. Arthritis Rheum. 1999

Weinblatt ME et al. N Engl J Med. 1999;340:253-259.

Keystone EC, et al. Arthritis Rheum 2002;46(Suppl.):Abstract 468.

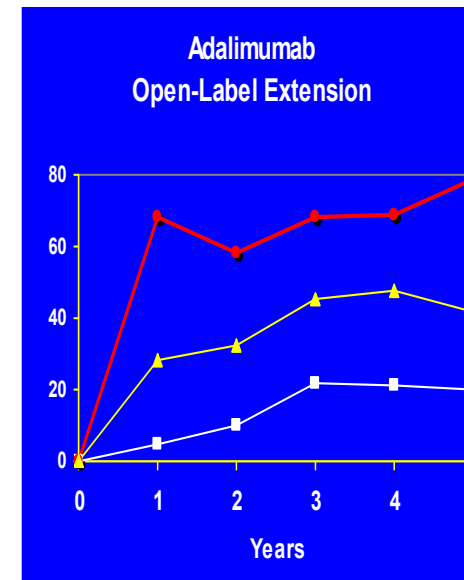
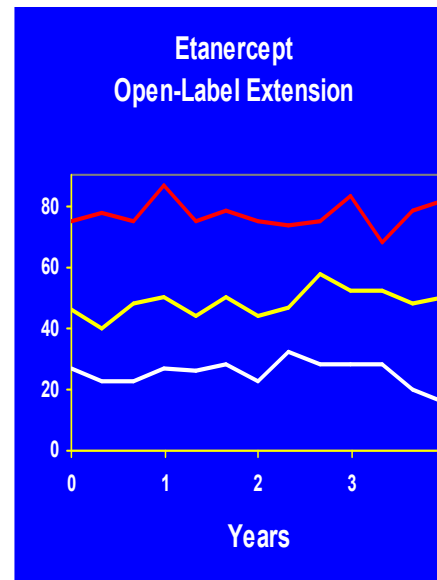
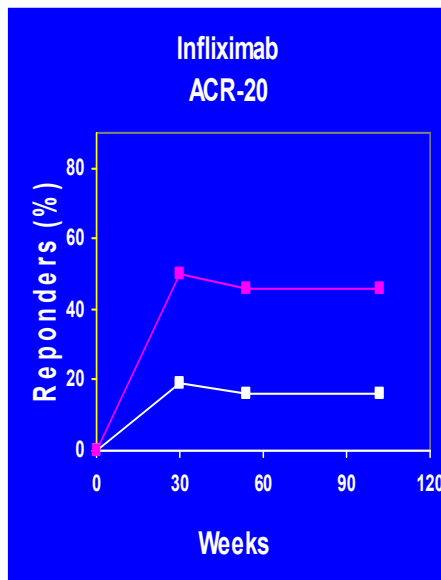
Βελτίωση HAQ κατά την διάρκεια της Θεραπείας TNF αναστολείς + Μεθοτρεξάτη



Lipsky PE, et al. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl.):S269.
Weinblatt ME et al. *N Engl J Med.* 1999;340:253-259
Welborne F, et al. *Arthritis Rheum* 2002;46 (Suppl.):S518.

Μακροχρόνια διατήρηση κλινικού αποτελέσματος

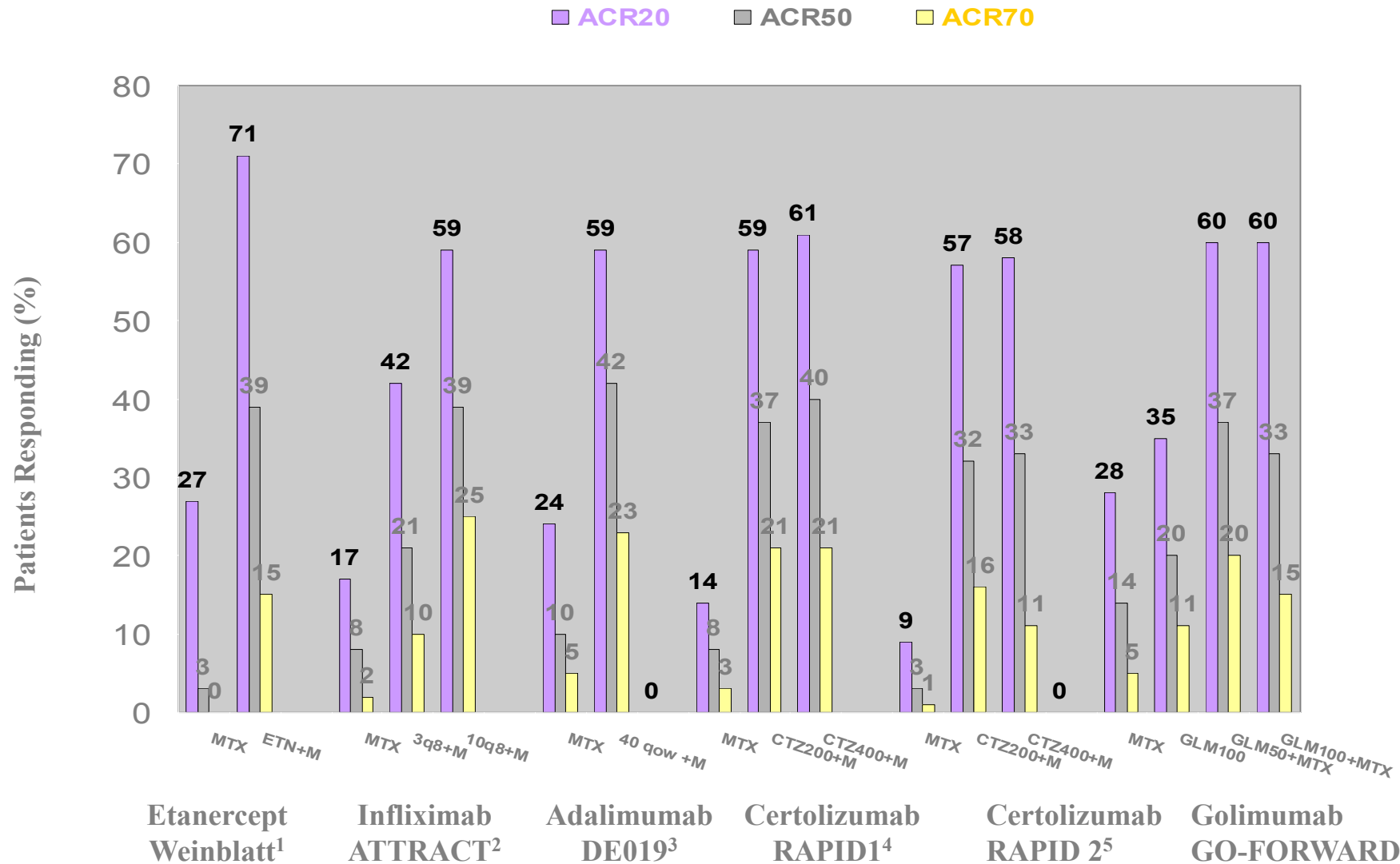
ACR20/50/70 θεραπευτική απάντηση



*Lipsky PE et al. Arthritis Rheum. 2000;43 (suppl):S269.
Moreland LW, et al. Arthritis Rheum. 2002;46(suppl):S532.*

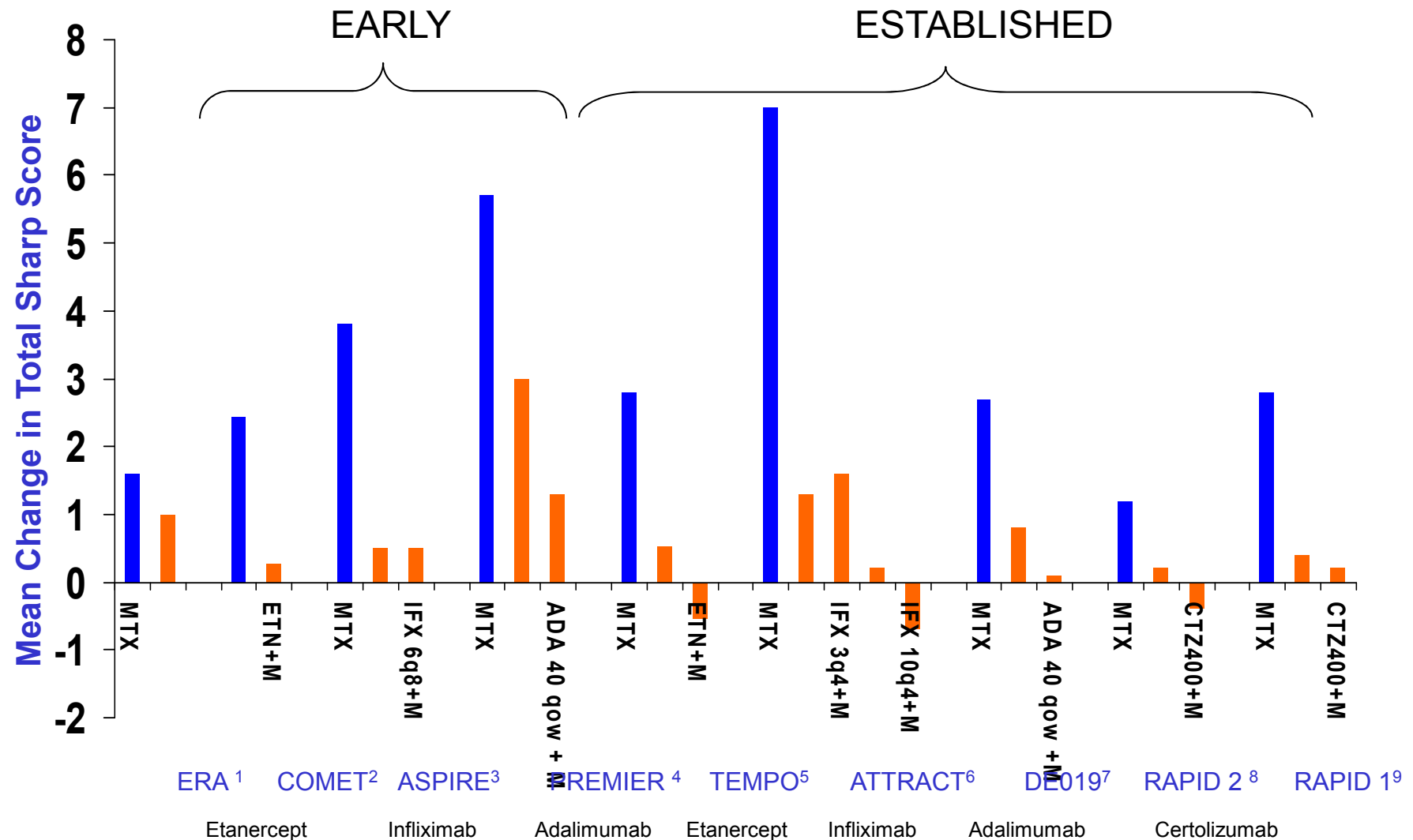
Breedveld FC et al. ACR 2003

TNF Antagonists Added to MTX



1. Weinblatt ME. NEJM 1999; 2. Lipsky PE. NEJ M 2000; 3. Keystone EC. Clin Exp Rheumatol 2003 ; 4. Keystone EC. Arthritis Rheum 2008; 5. Smolen JS. Ann Rheum Dis 2009. 6. Keystone E Ann Rheum Dis. 2009.

TNF Antagonists Inhibit Radiographic Progression in RA

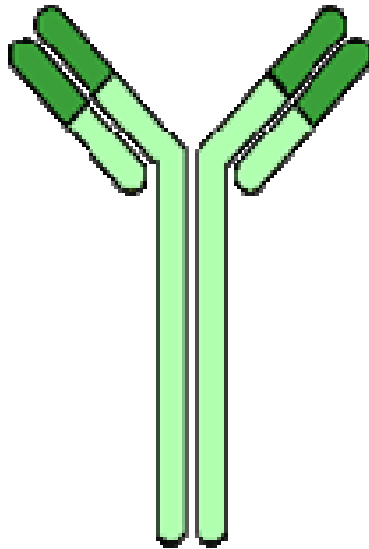


1. Bathon JM et al. 2000; 2. Emery P et al. 2008; 3. Smolen JS et al. 2006; 4. Breedveld FC et al. 2006; 5. Klareskog L et al. 2004; 6. Lipsky PE et al. 2000; 7. Keystone EC, et al. 2003; 8. Keystone EC et al. 2008; 9. Smolen JS et al. 2009.

Νεότεροι βιολογικοί παράγοντες

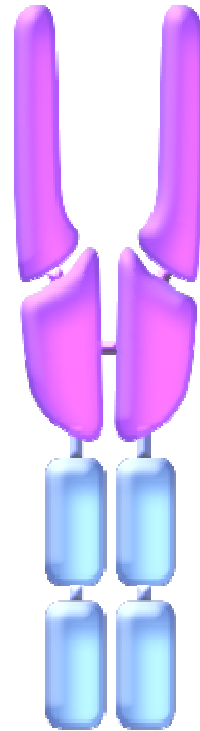
Anti-CD20

Chimeric
monoclonal
antibody



Rituximab

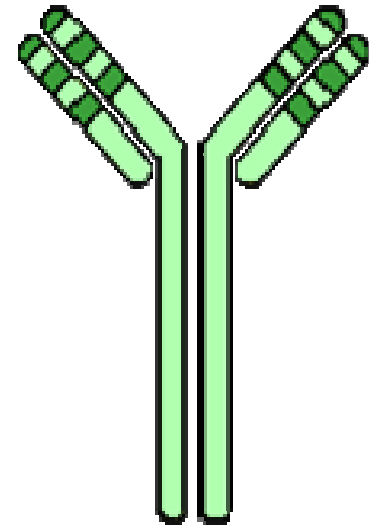
CTLA4-Ig



Abatacept

Anti-IL6 Receptor

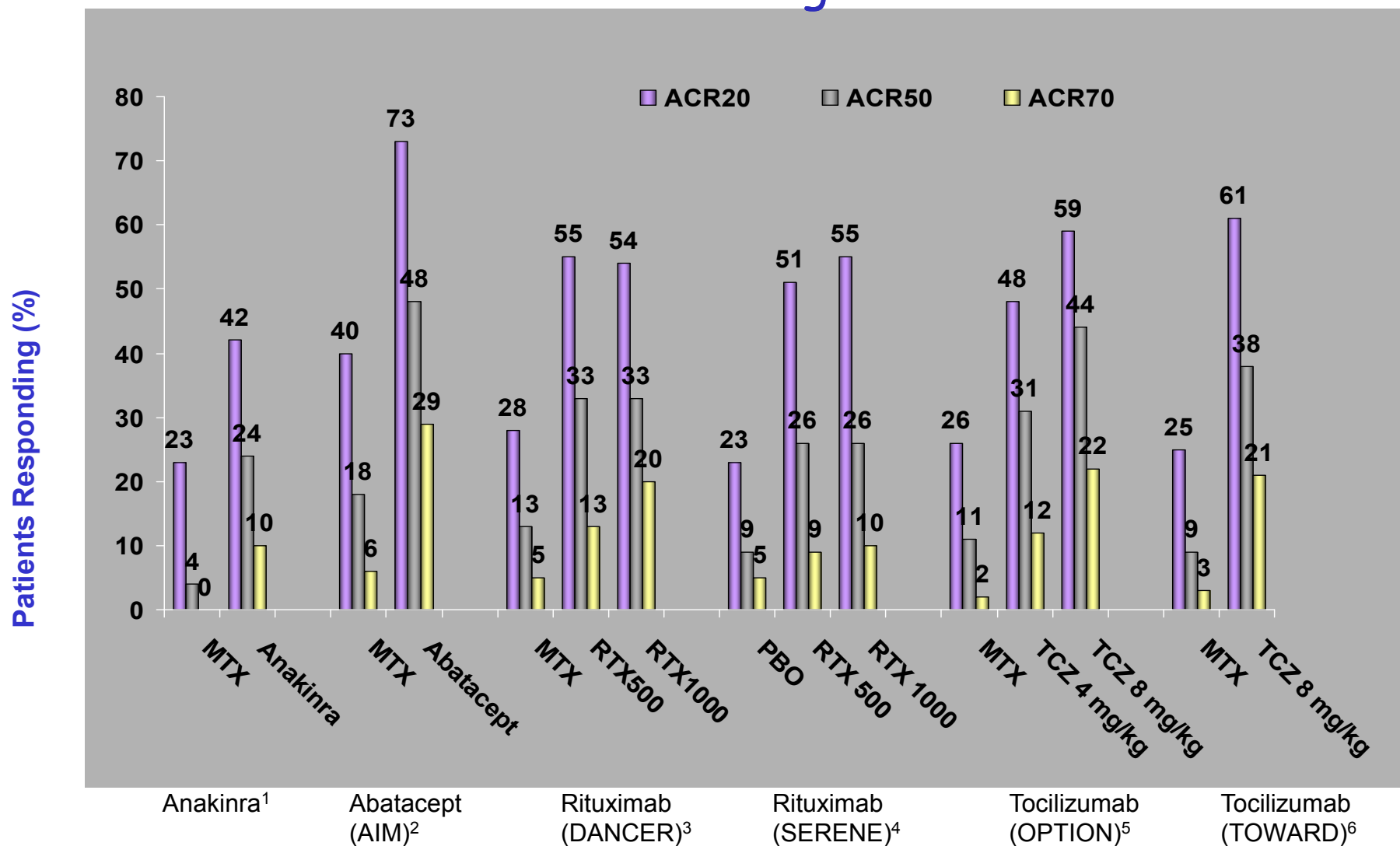
Humanized



Tocilizumab

Therapy Added to DMARD

Other Biologics



1. Cohen SB, et al. *Ann Rheum Dis*. 2004; 2. Kremer JM, et al. *Ann Intern Med*. 2006; 3. Emery P, et al. *Arthritis Rheum*. 2006; 4. Emery P et al. ACR 2008. Abstract # 364. 5. Smolen J, et al. *Lancet*. 2008; 6. Genovese M et al. *Arthritis Rheum*. 2008.

Πώς επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι;

- “Στενή παρακολούθηση” της RA
- Πρώιμη επιθετική παρέμβαση
- Συνδυασμός DMARDs
- Βιολογικοί παράγοντες
- Αντικειμενικοί δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης

4 Treatment Strategies in Early RA

BeSt study

N=508

52 εβδομάδες

Initial MTX

+

Biologic
Therapy
n=128

Initial
Combination
Therapy
n=133

Step-Up
Therapy
n=128

Sequential
Monotherapy
n=125

MTX
45%
↓
SSZ
21%
↓
LEF
19%
↓
MTX + biologic
15%

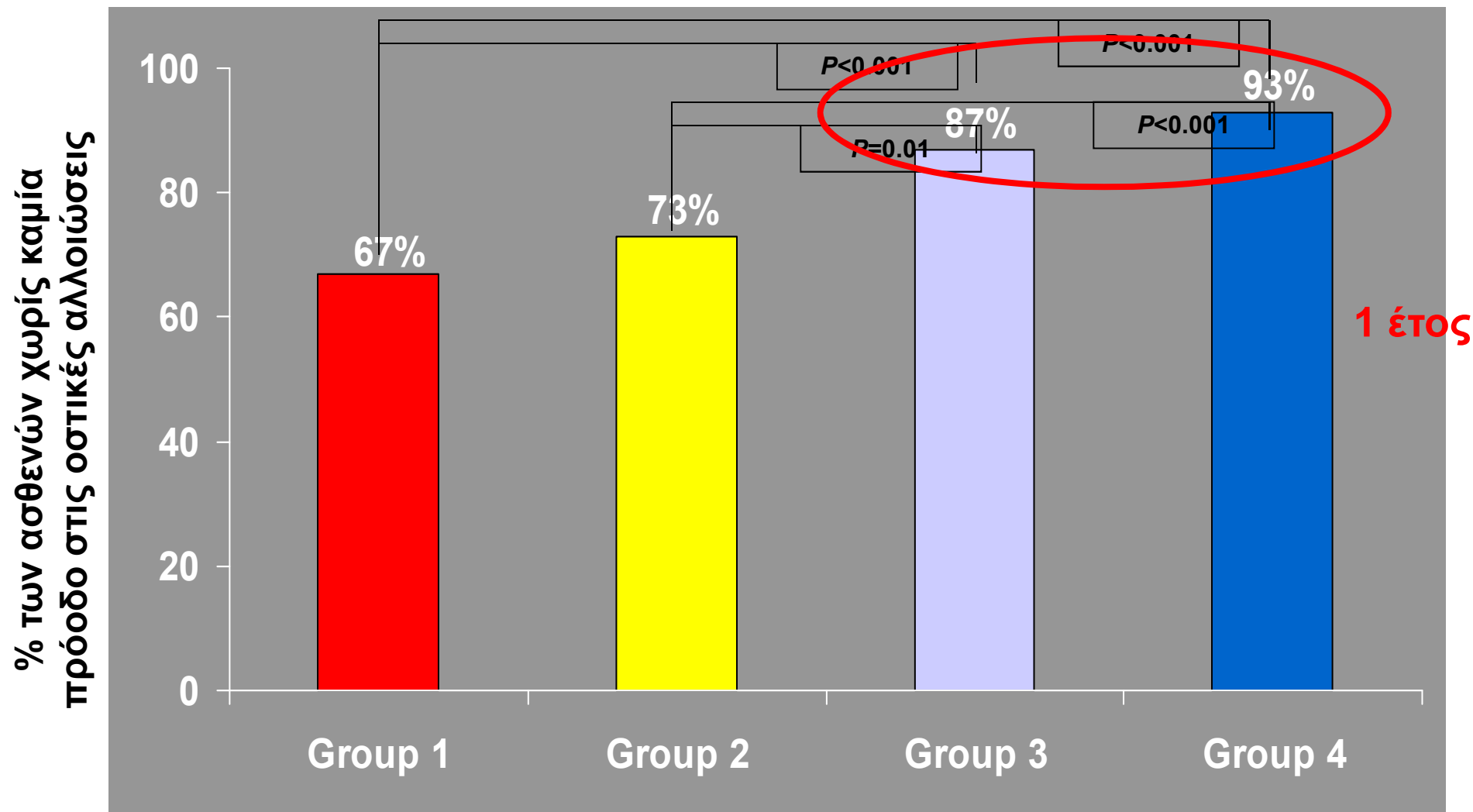
MTX
41%
↓
MTX + SSZ
30%
↓
MTX + SSZ +
HCQ
16%
↓
MTX + SSZ
+ HCQ + PRED
13%

MTX + SSZ +
PRED
81%
↓
MTX + CSA +
PRED
11%
↓
MTX + biologic
8%

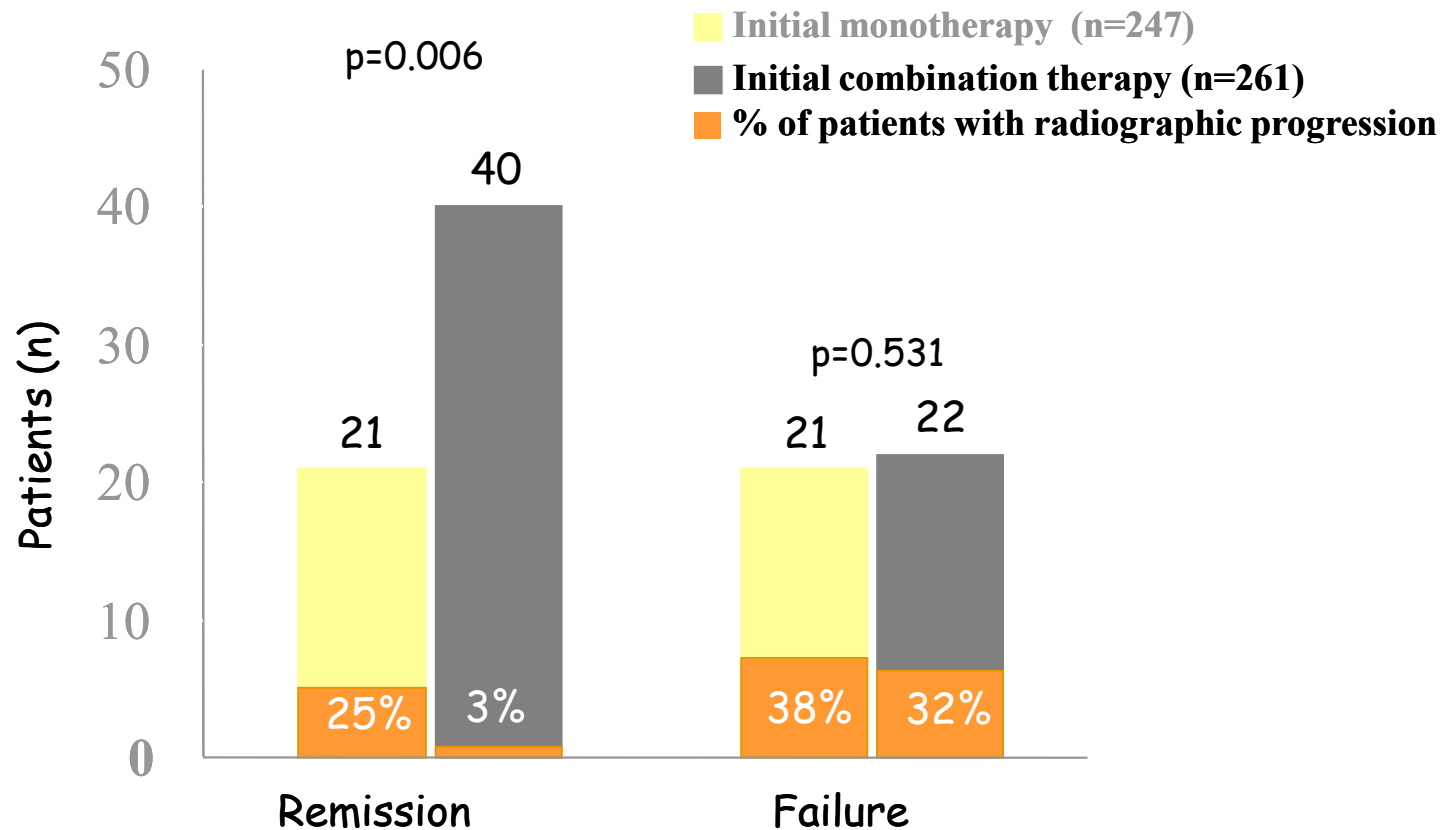
MTX + biologic
86%
↓
SSZ
8%
↓
LEF
6%

Treatment adjustments were made
every 3 months in an effort to obtain
low disease activity

Η θεραπεία συνδυασμού ανέστειλε σημαντικά την ακτινολογική εξέλιξη



BeSt study: number of patients with continuous clinical remission* or clinical failure‡

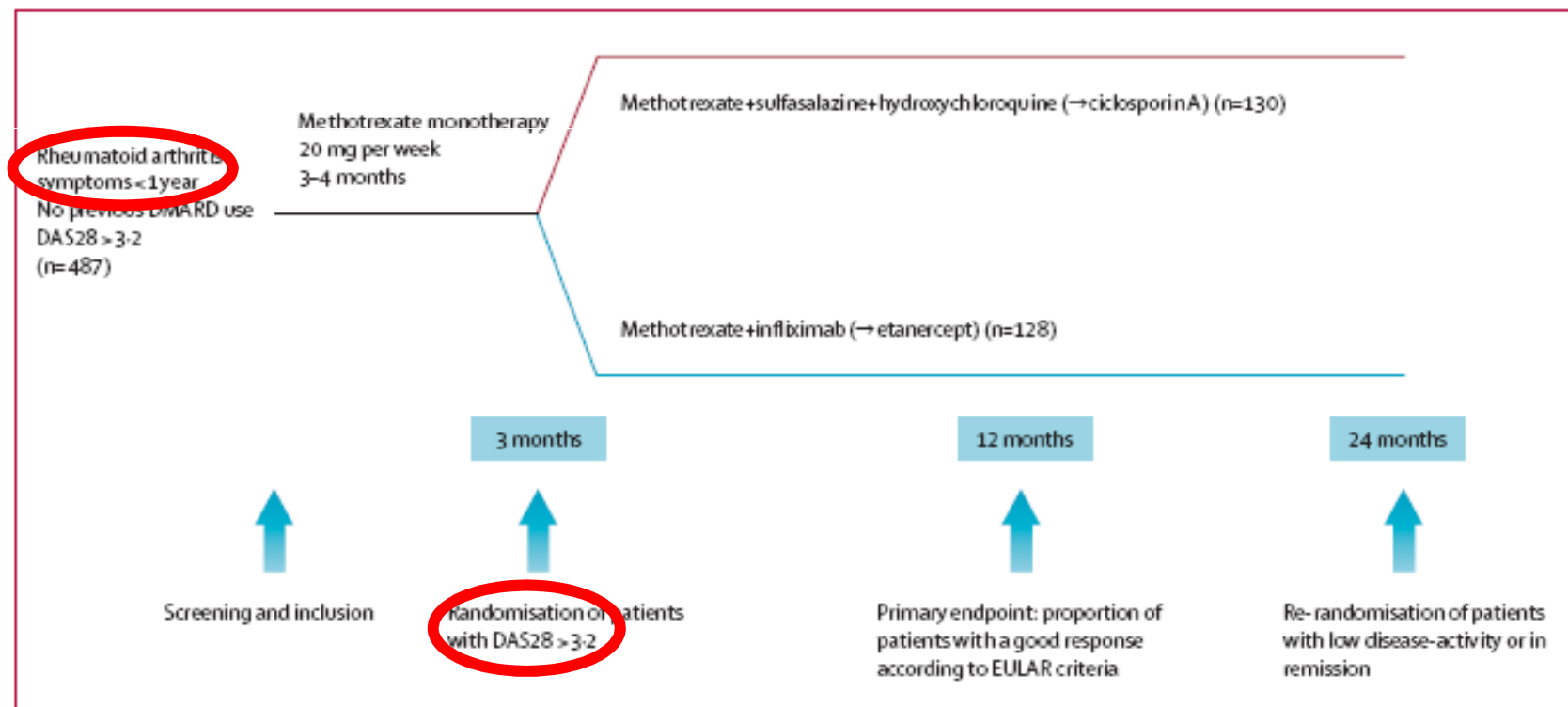


*DAS<1.6; 1 x DAS $\geq$ 1.6 allowed. ‡DAS>2.4; 1 x DAS $\leq$ 2.4 allowed

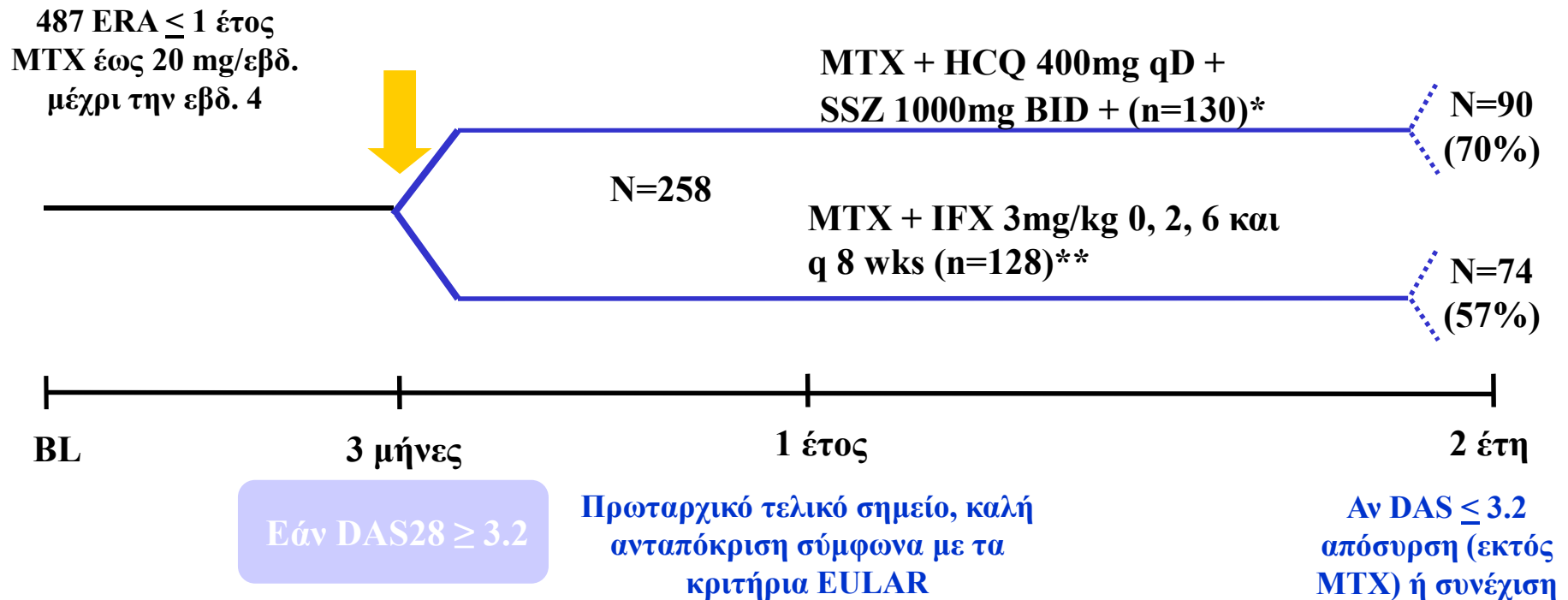
Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial

RF van Vollenhoven, S Ernestam, P Geborek, I F Petersson, L Cöster, E Waltbrand, A Zickert, J Theander, Å Thörner, H Hellström, A Teleman, C Dackhammar, F Akre, K Forslind, L Ljung, R Oding, A Chatzidionysiou, M Wörnert, J Bratt

Lancet 2009; 374: 459-66



SWEFOT: Σχεδιασμός μελέτης



Inadequate responses: * SSZ could be increased to 1500mg BID

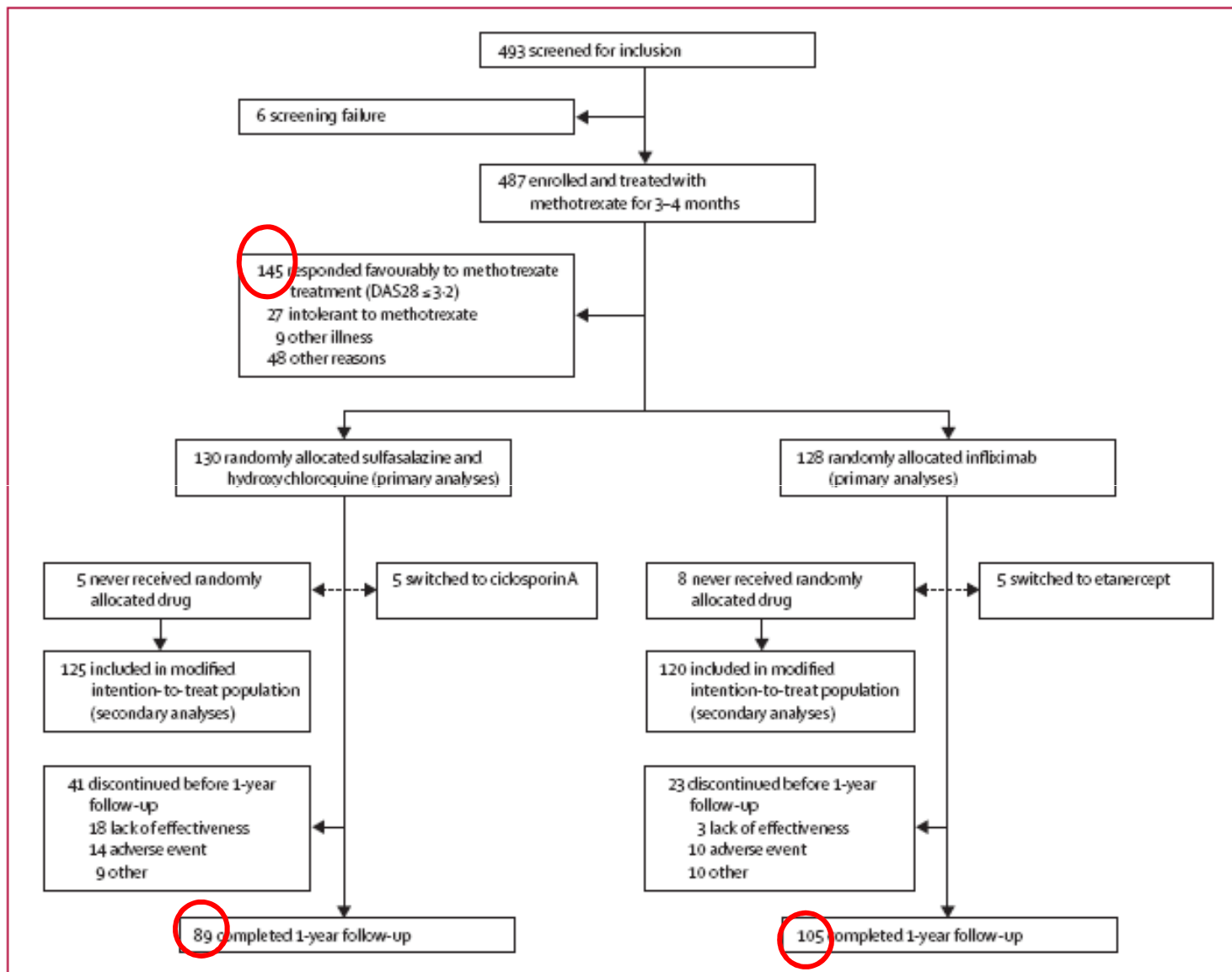
** IFX frequency could be increased to q 6 wk.

Intolerance:

* SSZ *or* HCQ could be reduced or discontinued. Both SSZ *and* HCQ could be replaced by
CyA (2.5 – 5 mg/Kg/d)

** IFX could be replaced by ETA 50 mg/wk

Van Vollenhoven et al, MO1010, ACR 2009 and Lancet 2009



SWEFOT Trial: Early RA (ERA) Patient - Outcomes in Initial MTX Responders

- N=487 with ERA (symptom duration < 1 year) for SWEFOT trial
- All started MTX with rapid dose escalation to 20 mg/week
- After 3-4 months, 144 patients with DAS28<3.2 continued on MTX & did not enter controlled portion of SWEFOT trial

Patient Outcomes for Initial MTX Responders (n=144)			
Parameter	Time Points		
	6 months	9 months	12 months
DAS28 values (mean $\pm$ SEM)	2.4 $\pm$ 0.09*	2.43 $\pm$ 0.12*	2.53 $\pm$ 0.10*
% patients with DAS28 < 3.2	87%*	79%*	75%*
% patients with DAS28 < 2.6	61%*	59%*	60%*
*p<0.001, compared with all other patients in SWEFOT trial analyzed as one group, including those intolerant to MTX			

Ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, που ανταποκρίθηκαν αρχικά επιτυχώς στη θεραπεία με MTX (DAS28<3.2) συνεχίζουν να έχουν πολύ καλή θεραπευτική απάντηση κατά τη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης με μονοθεραπεία με MTX

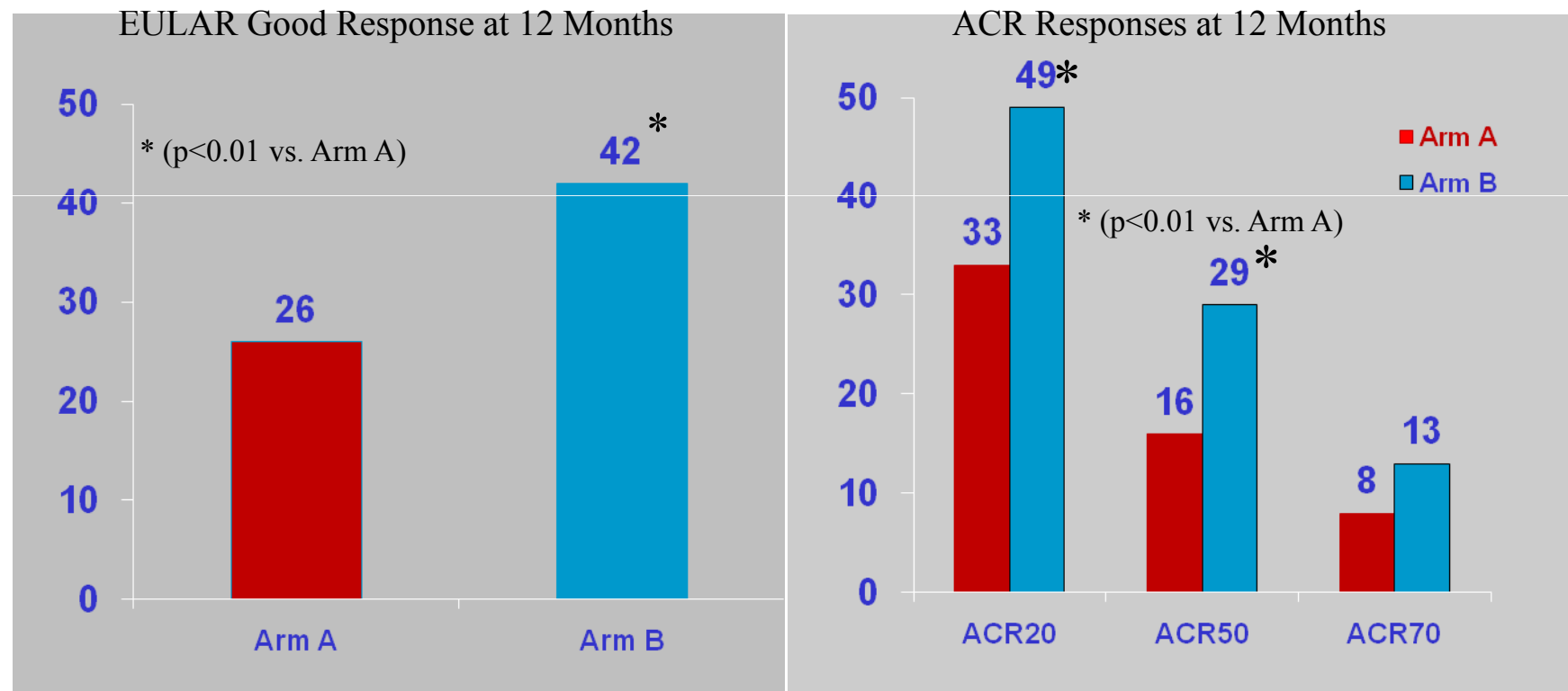
SWEFOT

ACR 2010 Take Home Message

- Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε MTX DAS_≤3.2 μετά 3-4 μήνες
 - Κλινική ύφεση: 61-72%
 - Ακτινολογική επιδείνωση: 80%
 - Σοβαρή: 15% (κλινικά σημαντική)
 - Λιγότερο σοβαρή ακτινολογική εξέλιξη οι RF (-)
- Η καλή κλινική ανταπόκριση στη MTX δεν προλαμβάνει την ακτινολογική εξέλιξη

SWEFOT Trial: Addition of DMARDs vs. anti-TNF Therapy in ERA Patients who Failed Initial MTX Therapy

- **Arm A:** Sulfasalazine 1000 mg BID + hydroxychloroquine 400 mg QD (N=130)
- **Arm B:** Infliximab 3 mg/kg/infusion given at 0, 2, 6 weeks, then q 8 wks (N=128)

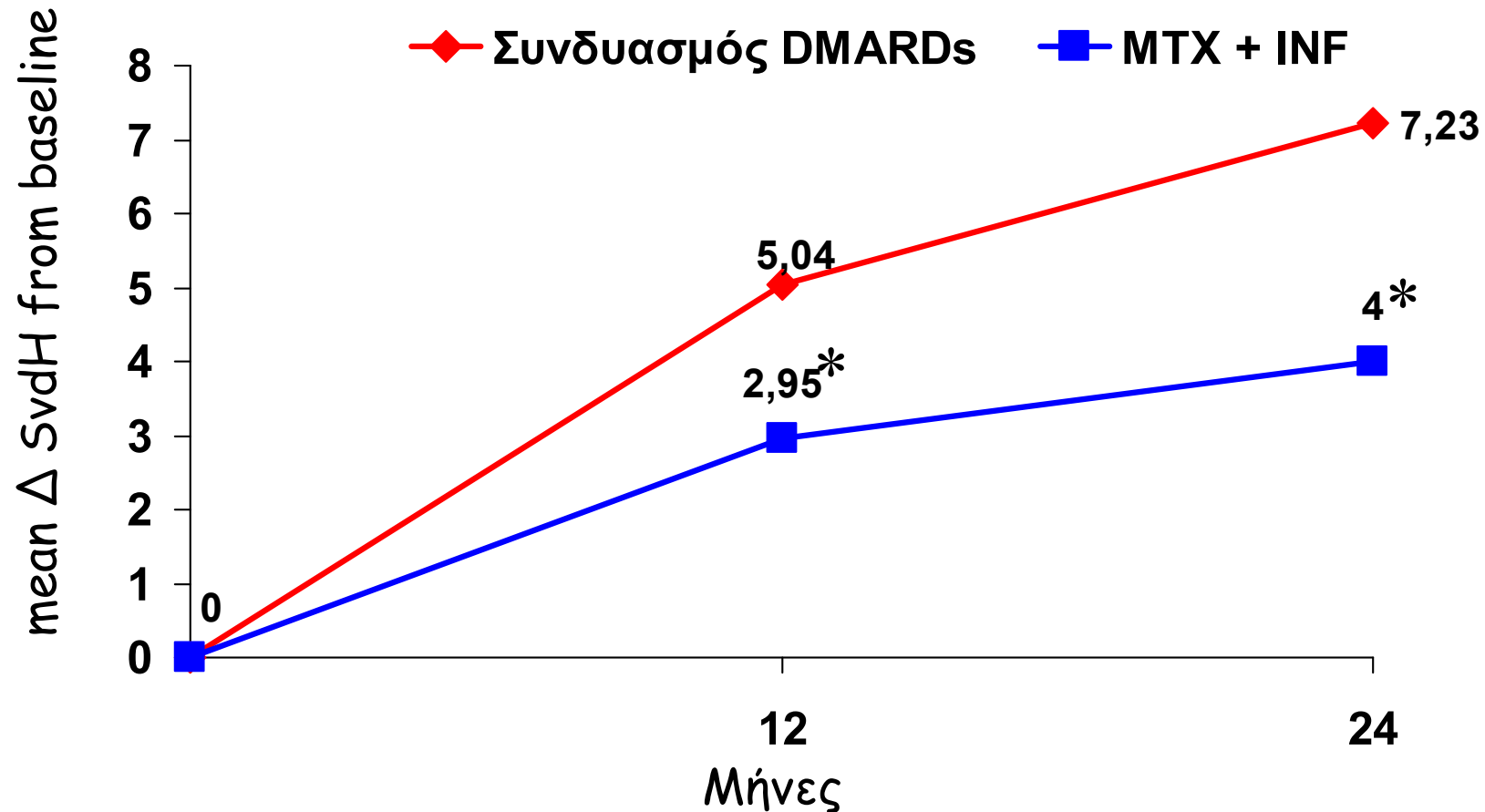


Η προσθήκη anti-TNF σε ασθενείς με ΡΑ, και ανεπαρκή απάντηση σε MTX, υπερέχει του συνδυασμού κλασικών DMARDs

van Vollenhoven RF, et al. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl II): Abstract LB0001 (EULAR 2008)

SWEFOT

Αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης: MTX+Infliximab vs MTX+SSL+HCQ



* D from bl to 24 months between groups ($p=0.009$), JE ($p=0.039$), JSN ($p=0.026$). The D between 12 and 24 months ($p=0.011$)

ITT analysis - No extrapolation or imputation applied

Vallenhoven R et al., ACR 2009; Abstract #1010

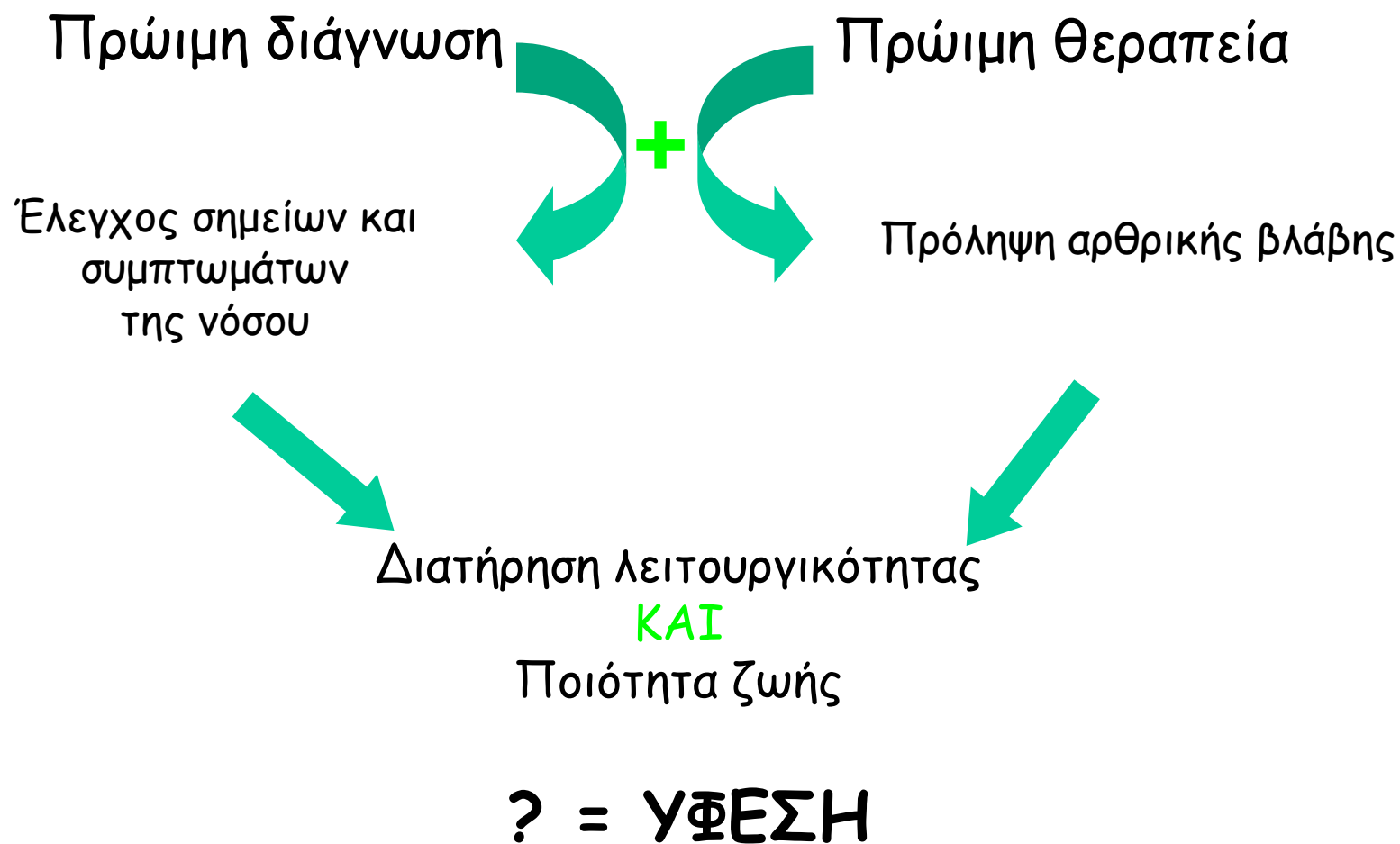
Περιορισμοί-Ασφάλεια

- Ιστορικό λανθάνουσας φυματίωσης (Mantoux θετική) χημειοπροφύλαξη
- Ενεργός οξεία ή χρόνια λοίμωξη **
- Πρόσφατη κακοήθεια
- Αλλεργική αντίδραση στο βιολογικό παράγοντα
- Ιστορικό απομυελινωτικής νόσου (σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα)
- Σοβαρή Καρδιακή ανεπάρκεια

Μειονεκτήματα

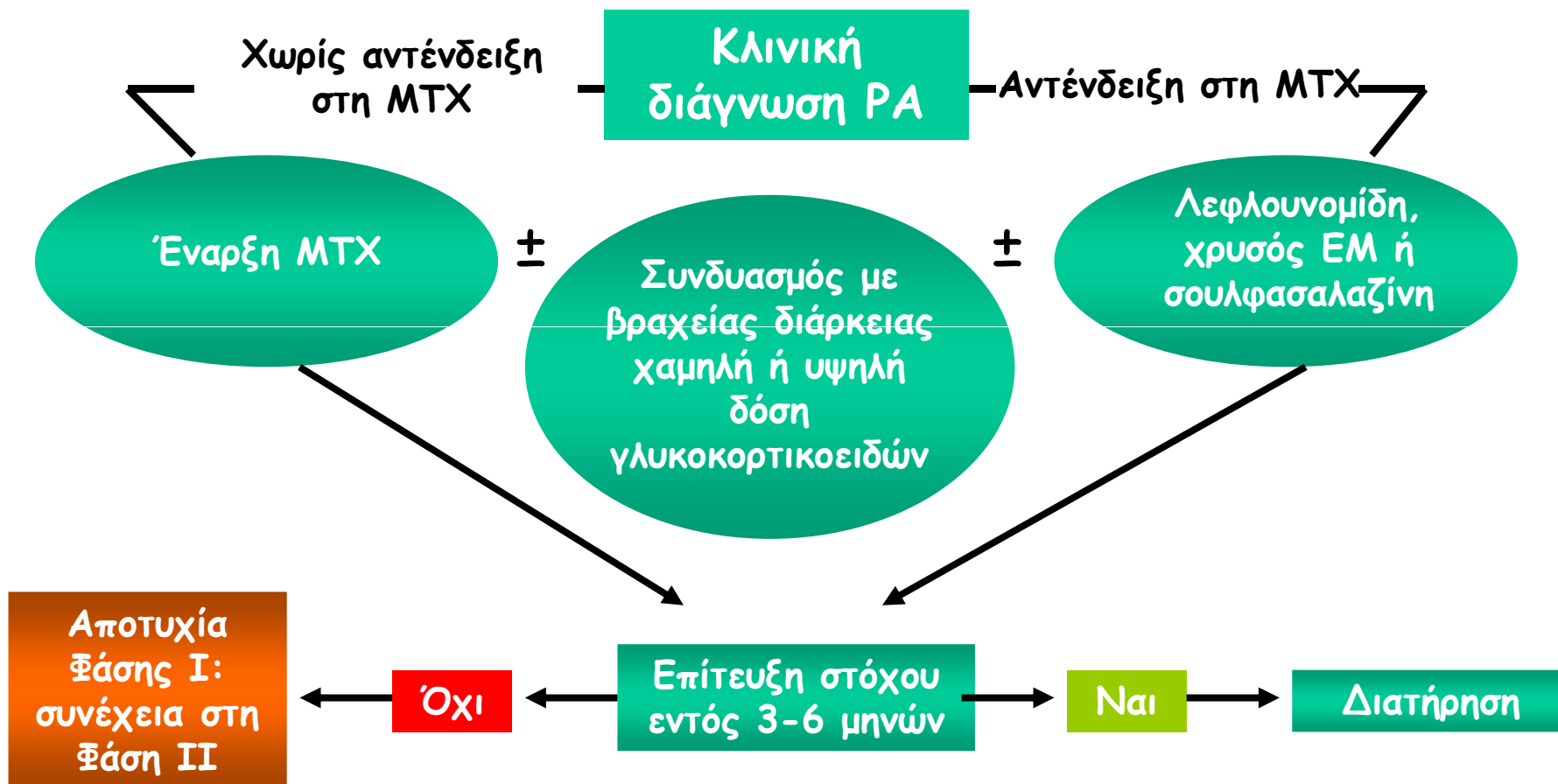
- Αυξημένος κίνδυνος για λοιμώξεις !
- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Συσχέτιση με κακοήθειες ή λεμφώματα?
- Μπορεί να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια
- Επαγωγή αυτοανοσίας?
- Πολύ υψηλό το κόστος

Στόχοι Θεραπείας ρευματοειδούς αρθρίτιδας



Κατευθυντήριες Οδηγίες EULAR : Φάση I

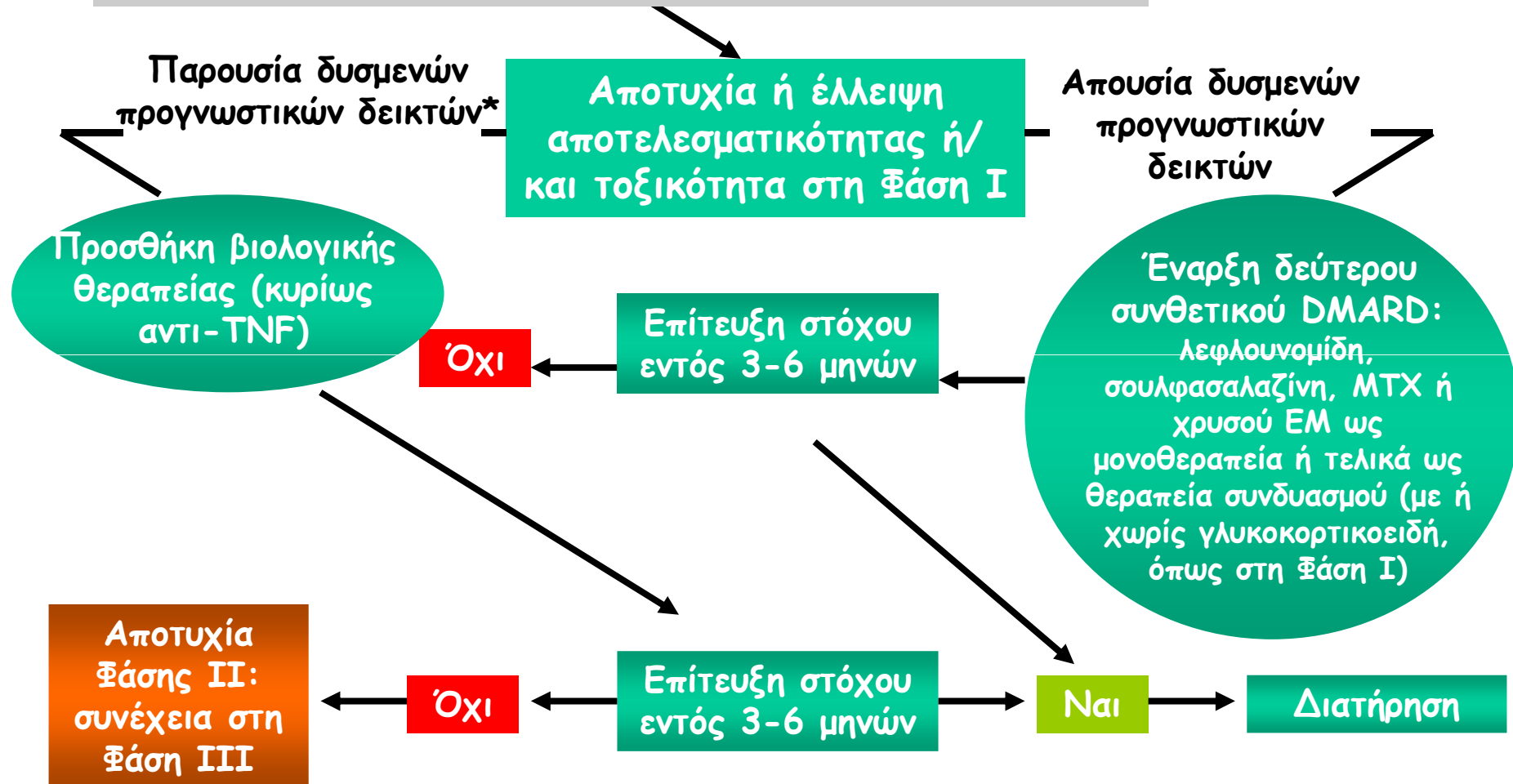
Νέος ασθενής με ΡΑ
Φάση I



Στόχος της θεραπείας είναι η κλινική ύφεση. Σε περίπτωση που δεν είναι επιτεύξιμη, στόχος είναι τουλάχιστον η χαμηλή ενεργότητα νόσου

Κατευθυντήριες Οδηγίες EULAR : Φάση II

Ασθενής με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX
Φάση II



* RF, ACPA ιδιαίτερα σε υψηλούς τίτλους, υψηλή ενεργότητα νόσου (DAS, DAS28, SCDAI, CDAI, SJC, CRP), πρώιμη αρθρική βλάβη

Smolen J et al. Ann Rheum Dis 2010;69:964-75

Κατευθυντήριες Οδηγίες EULAR : Φάση III

Ασθενής που απέτυχε σε αντι-TNF
Φάση III

