

EULAR
MADRID JUNIO 2017

Con la colaboración de
 **NOVARTIS**

 **Sociedad Española de
Reumatología**

REVIEW
Annual European Congress
of Rheumatology

Artritis Reumatoide. Clínica

Dra. Virginia Villaverde García

RANKL Y AR

- ▶ **ABSTRACT SESSION-SOUTH AUDITORIUM**
- ▶ **FREESTON J ET AL. CAN RANKL SERUM LEVELS PREDICT FUTURE PROGRESSION TO RHEUMATOID ARTHRITIS IN ACPA NEGATIVE PATIENTES?.OP0250**
- ▶ **Objetivo:** Evaluar si los niveles séricos de RANKL en pacientes con artritis de reciente comienzo se asocian con la progresión a AR
 - ▶ 298 pacientes (204 mujeres y 95 varones) de la Unidad de artritis de reciente comienzo de la Universidad de Leeds. 1 año de seguimiento
 - ▶ Variables recogidas: edad, sexo, duración de la enfermedad, NAD, NAT, PCR, DAS28, FR, ACPA, epítopo compartido
 - ▶ Se determinan los niveles séricos de RANKL (ELISA: BioVENDOR) y se realiza ECO de 26 articulaciones (codos, muñecas, 2-3 MCF, 2-3 IFP, rodillas, tobillos y 1-5 MTF) evaluándose sinovitis/hipertrofia sinovial y erosiones en escala de grises y power-doppler

RANKL Y AR

➤ ABSTRACT SESSION-SOUTH AUDITORIUM

➤ FREESTON J ET AL. CAN RANKL SERUM LEVELS PREDICT FUTURE PROGRESSION TO RHEUMATOID ARTHRITIS IN ACPA NEGATIVE PATIENTES?.OP0250

- 151 pacientes cumplieron criterios ACR/EULAR 2010 de AR al año de seguimiento
- ACPA+, FR+, epítipo compartido, NAD, NAT, PCR y DAS28 se asociaron con el dx de AR ($p < 0,0001$) así como las variables ecográficas (hipertrofia sinovial, erosiones y power-doppler): $p < 0,001$
- Los niveles séricos de RANKL fueron más altos en los pacientes con AR ($1002,4 \pm 1053,2$ pmol/L en AR vs $339,2 \pm 451,5$ pmol/L no AR; $p < 0,0001$)
- Regresión múltiple: 4 parámetros son los que mejor predicen la evolución a AR: RANKL > 700 pmol/L, edad > 62 años, NAT > 4 y PD > 3 . Precisión del dx AR: 75,3%; AUROC: 0,782 (0,23-0,840), $p < 0,0001$
- Resultados similares en los 193 pacientes ACPA negativos. Precisión del dx de AR (77,6% corregido por regresión). AUROC: 0,774 (0,69-0,858), $p < 0,0001$

RANKL Y AR

- **ABSTRACT SESSION-SOUTH AUDITORIUM**
- **FREESTON J ET AL. CAN RANKL SERUM LEVELS PREDICT FUTURE PROGRESSION TO RHEUMATOID ARTHRITIS IN ACPA NEGATIVE PATIENTES?.OP0250**
- **Conclusiones:**
 - Este “score” que incorpora RANKL, edad, NAT y PD tiene un valor predictivo positivo para el dx de AR bueno
 - En los pacientes ACPA negativo, este score también es útil para la predicción de AR

IMAGEN Y AR: ECO

- ▶ **MAYORDOMO L ET AL. PREDICTIVE VALUE OF POWER DOPPLER ULTRASONOGRAPHY (PDUS) IN THE DIAGNOSIS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS. FRI0631. POSTER TOUR**
- ▶ **Objetivo:** Evaluar si la presencia de señal power doppler basal en pacientes con artritis muy precoz puede ser útil para establecer el riesgo de progresión y de diagnóstico final de AR (criterios ACR 1987) al año de seguimiento
- ▶ 70 pacientes con artritis precoz (<12 semanas) y con al menos 1 de los siguientes:
 - a) Tumefacción de ≥ 2 articulaciones
 - b) Dolor en MCFs, MTFs y/o carpos
 - c) Rigidez matutina >30 minutos
- ▶ Se evaluó la señal power doppler (PD) en 28 articulaciones (hombros, codos, carpos, MCFs, IFs y rodillas) y 44 articulaciones (28 articulaciones + caderas, codos, tobillos y MTFs). Equipo de gamma media GE L5.
- ▶ Se estableció la presencia o no de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), erosiones basales en Rx (score ≥ 2 en ≥ 1 articulación, según Sharp modificado) y positividad o no de FR y/o ACPA.

IMAGEN Y AR: ECO

BASAL		RA YES	P (univariate)	OR	CI 95%
PD 44	YES	38/52 (73,1%)	0,003	5,43	(1,71-17,24)
	NO	6/18 (33,3%)			
PD44+FR	YES	15/16 (93,9%)	0,003	12,93	(1,59-104,94)
	NO	29/54 (53,7%)			
PD44+BAS EROS n=65	YES	24/25 (96%)	0,0005	29,33	(3,61-238,37)
	NO	18/40 (45%)			
HSORPD 44	YES	43/64 (67,19%)	0,024	10,24	(1,12-93,28)
	NO	1/6 (16,6%)			
BAS EROS n=65	YES	26/30 (86,7%)	0,001	7,72	(2,2-26,8)
	NO	16/35 (45,7%)			
FR	YES	18/20 (90%)	0,003	8,31	(1,74-39,64)
	NO	26/50 (52%)			
FR/PCC	YES	20/22 (90,9%)	0,001	10	(2,10-47,58)
	NO	24/48 (50%)			

PD: power doppler, BAS EROS: erosiones basales en Rx, HSORPD 44: hipertrofia sinovial con PD44

IMAGEN Y AR: ECO

- ▶ **MAYORDOMO L ET AL. PREDICTIVE VALUE OF POWER DOPPLER ULTRASONOGRAPHY (PDUS) IN THE DIAGNOSIS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS. FRI0631.** Poster tour
- ▶ **Conclusiones:**
 - ▶ La presencia de ≥ 1 articulación con señal power doppler de 44 articulaciones (PD44) en la visita basal, puede ayudar a predecir el diagnóstico de AR (ACR 1987) al año de seguimiento, en pacientes con artritis de reciente comienzo
 - ▶ PD44 + FR y PD44 + erosiones basales en RX aumentan la predicción de progresión/dx final de AR

IMAGEN Y AR: RMN

- ♦ **GLINATSI D ET AL. WRIST INFLAMMATION AS ASSESSED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING IS ASSOCIATED WITH PATIENT-REPORTED PHYSICAL IMPAIRMENT, GLOBAL DISEASE ACTIVITY AND PAIN IN EARLY RA: LONG-TERM RESULTS FROM TWO RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS ARTHRITIS. FRI0641.**
- ♦ Objetivo: Evaluar si hay asociación de los hallazgos en RMN de las muñecas de los pacientes con artritis de reciente comienzo y HAQ, EVA valoración global del paciente (VGP) y EVA dolor.
- ♦ 210 pacientes con artritis de reciente comienzo (6 meses) incluidos en los estudios randomizados - controlados CIMESTRA/OPERA.
- ♦ Evaluación de la inflamación (sinovitis, tenosinovitis, osteítis) y del daño estructural (erosiones óseas, pinzamiento del espacio articular) en RMN mediante RAMRIS score, basalmente (n=210), 1 (n=206) y 5 años (n=113).
- ♦ Las lesiones inflamatorias (sobre todo sinovitis y tenosinovitis) pero no las de daño estructural, se asociaron de forma significativa con peores puntuaciones del HAQ, EVA VGP y EVA dolor, independientemente del NAT y de la PCR

IMAGEN Y AR: RMN

- ▶ **GLINATSI D ET AL. WRIST INFLAMMATION AS ASSESSED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING IS ASSOCIATED WITH PATIENT-REPORTED PHYSICAL IMPAIRMENT, GLOBAL DISEASE ACTIVITY AND PAIN IN EARLY RA: LONG-TERM RESULTS FROM TWO RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS ARTHRITIS. FRI0641.**
- ▶ El grado de inflamación de la muñeca se relacionó con peor capacidad funcional (dificultad para cortar un filete, abrir un cartón de leche...), $p < 0,01$.
- ▶ Se realizó un análisis adicional incluyendo RMN de las MCF. Los hallazgos en RMN de MCF se asociaron de forma similar a los mismos parámetros que los de las muñecas, (no información adicional).
- ▶ **Conclusiones:** Las lesiones inflamatorias observadas en RMN de las muñecas de los pacientes con AR de reciente comienzo, se asocian con peor HAQ; EVA VGP y EVA dolor.

IMAGEN Y AR: RMN

- ♦ **TEN BRINCK RM ET AL. THE COURSE OF SUBCLINICAL, JOINT INFLAMMATION DURING PROGRESSION FROM ARTHRALGIA TO CLINICALLY DETECTABLE ARTHRITIS: A LONGITUDINAL MRI STUDY. FRI0670.**
- ♦ **Objetivo:** Evaluar la evolución de la inflamación articular subclínica detectada en RMN durante la progresión de artralgia a artritis clínica en pacientes ACPA + y ACPA –
- ♦
- ♦ 29 pacientes con artralgias (CSA) que progresan a artritis. Edad media 43 años, 72% mujeres, 28% ACPA+. 65% pacientes con artritis cumplían criterios ACR/EULAR 2010. Se realizó RMN basal de manos y pies (1,5T) y en el momento de la aparición de la artritis. Se evaluaron edema de médula ósea (BME), sinovitis, tenosinovitis y erosiones.
- ♦ **Progresión de artralgias a artritis:** BME score aumentó a lo largo del tiempo ($p=0,04$) y la sinovitis ($p=0,002$). Aunque la tenosinovitis y las erosiones aumentaron también, no hubo significación estadística. En los pacientes que cumplían los criterios 2010, BME ($p=0,047$), sinovitis ($p=0,005$) y tenosinovitis ($p=0,004$) también aumentaron a lo largo del tiempo, a diferencia de las erosiones
- ♦ En los pacientes con artralgias, BME y la sinovitis fueron mayores en los sujetos ACPA+. Durante la progresión a artritis clínica, los diferentes tipos de inflamación aumentaron de forma similar en los pacientes ACPA + y ACPA -

CRITERIOS ACR/EULAR 2010

- ▶ **BOETERS D ET AL. THE 2010 ACR/EULAR CRITERIA ARE INSUFFICIENTLY ACCURATE IN THE EARLY IDENTIFICATION OF AUTOANTIBODY-NEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS FROM THE LEIDEN-EAC AND ESPOIR COHORTS. FRI0131. POSTER TOUR**
- ▶ **Objetivo:** Evaluar la utilidad de los criterios ACR/EULAR 2010 en pacientes con AR seronegativa y seropositiva en dos cohortes de artritis de reciente comienzo
- ▶ Se incluyeron 515 pacientes de los 3448 incluidos en la cohorte de Leiden-EAC y 53 pacientes de los 813 incluidos en ESPOIR, que cumplían criterios AR (1987) al año de seguimiento, pero NO basalmente. Se determinaron FR y ACPA
- ▶ 67% de los pacientes EAC cumplían basalmente los criterios ACR/EULAR 2010 y 57% de los pacientes en ESPOIR
- ▶ De los pacientes con AR seropositiva (EAC), 85% fue clasificado basalmente como AR según los criterios ACR/EULAR y sólo el 45% de las AR seronegativas ($p < 0,001$)
- ▶ De los pacientes con AR seropositiva (**ESPOIR**), 92% fue clasificado basalmente como AR según los criterios ACR/EULAR y sólo el 25% de las AR seronegativas ($p < 0,001$)

CRITERIOS ACR/EULAR 2010

- ▶ **BOETERS D ET AL. THE 2010 ACR/EULAR CRITERIA ARE INSUFFICIENTLY ACCURATE IN THE EARLY IDENTIFICATION OF AUTOANTIBODY-NEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS FROM THE LEIDEN-EAC AND ESPOIR COHORTS. FRI0131. POSTER TOUR**
- ▶ **Conclusiones:**
 - ▶ Los criterios **ACR/EULAR 2010** son útiles en la detección precoz de los pacientes con AR seropositiva, sin embargo NO sucede lo mismo con la seronegativa
 - ▶ Dado que se ha demostrado que el tratamiento precoz de los pacientes con AR seronegativa es también muy beneficioso, harían falta otros métodos diagnósticos y/o de clasificación, que facilitarían su identificación precoz

COMORBILIDADES Y AR

- ▶ **GOSSEC L ET AL. PREVALENCE AND INCIDENCE OVER 3 YEARS OF DIFFERENT COMORBIDITIES IN RA: A 3 YEAR LONGITUDINAL STUDY IN 769 ESTABLISHED RA PATIENTS. SAT0112**
- ▶ **Objetivo:** Cuantificar la prevalencia basal y la incidencia a los 3 años de determinadas comorbilidades en pacientes con AR
- ▶ Estudio abierto de extensión (3 años) del estudio **COMEDRA** (ensayo clínico aleatorizado controlado de 6 meses de duración en el que se evalúan las comorbilidades en pacientes con AR establecida)
- ▶ 769 pacientes, edad media 58 ± 11 años, duración media de la enfermedad 14 ± 10 años, 614 (80%) mujeres, DAS28 $3,1 \pm 1,3$; 538 (70%) estaban en tratamiento con biológico
- ▶ Basalmente las comorbilidades más frecuentes fueron fracturas (31,9%) y HTA (30,9%)
- ▶ A los 3 años de seguimiento, la comorbilidad con mayor incidencia fue la HTA (4%)

COMORBILIDADES Y AR

Table: frequency of comorbidities at baseline and 3 years later

Comorbidity	COMEDRA study baseline (month 0 for group I and month 6 for group II)	Follow-up at 3 years	Absolute increase, % of 769 patients (relative increase, % of baseline prevalence)
Myocardial infarct	13 (1.7)	18 (2.3)	0.6 (38.4)
Angina	9 (1.2)	17 (2.2)	1.0 (88.9)
Stroke	16 (2.1)	29 (3.8)	1.7 (81.2)
Obliterating arteriopathy	8 (1.0)	14 (1.8)	0.8 (75.0)
Diabetes	39 (5.1)	50 (6.5)	1.4 (28.2)
High Blood Pressure	238 (30.9)	270 (35.1)	4.2 (13.4)
Hyperlipidemia	149 (19.4)	170 (22.1)	2.7 (14.1)
Obesity (BMI>=30)	114 (14.8)	124 (16.1)	1.3 (8.8)
Smoking	120 (15.6)	104 (13.5)	-2.1 (-13.3)
Colon cancer	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0)
Breast cancer	23 (3.0)	27 (3.5)	0.5 (17.4)
Lung cancer	1 (0.1)	2 (0.3)	0.2 (100.0)
Prostate cancer	3 (0.4)	4 (0.5)	0.1 (33.3)
Uterus cancer	7 (0.9)	7 (0.9)	0 (0)
Skin cancer (all types)	26 (3.4)	36 (4.7)	1.3 (27.8)
Lymphoma	2 (0.3)	3 (0.4)	0.1 (50.0)
History of fracture	245 (31.9)	256 (33.3)	1.4 (4.5)

Las comorbilidades son frecuentes en los pacientes con AR. Ciertas comorbilidades frecuentes y/o severas, a veces no se tienen en cuenta en el *screening*

COMORBILIDADES Y AR

♦ CLINICAL SCIENCE SESSION

♦ CALABRESE L ET AL. HERPES ZÓSTER. SP0108

- ♦ Riesgo aumentado en pacientes con AR en comparación con la población general incluso SIN tratamiento inmunosupresor (9,6/1000 personas/año vs 4,8/1000 personas/año). CON tratamiento inmunosupresor la incidencia aumenta a 14,3/1000 personas/año.
- ♦ Incidencia global de HZ 12,2/1000 personas/año
- ♦ Factores de riesgo: edad avanzada, sexo femenino, uso de glucocorticoides y capacidad funcional pobre
- ♦ Yun H et al. (Arthritis Rheum 2016) encuentran un aumento del riesgo de HZ en los pacientes con AR en tratamiento con biológicos (considerados globalmente): HR 1,18; IC95%:1,04-1,34; aunque inferior al riesgo cuando los pacientes reciben tratamiento corticoideo, independientemente de la dosis (prednisona <5mg/día: HR 1,63; IC95%: 1,44-1,85; prednisona ≥5 mg/día HR 2,15; IC95%: 1,87-2,48)

COMORBILIDADES Y AR

- ▶ **CLINICAL SCIENCE SESSION**
- ▶ **CALABRESE L ET AL. HERPES ZÓSTER. SP0108**

- ▶ **Pappas DA et al. (Arthritis Care Res 2015).** Registro Corrona. Más de 28.000 AR seguidas desde 2001. Se compara la incidencia de HZ en los pacientes en tratamiento con biológicos (antiTNF, no-antiTNF: rituximab, abatacept, tocilizumab y anakinra) versus los pacientes en tratamiento con DMARD. Incidencia global de HZ 7,7/1000 personas/año. La edad avanzada, el uso de prednisona y la capacidad funcional, se asociaron con un aumento del riesgo de HZ. No hubo diferencias significativas en cuanto a los distintos tratamientos (corregido por factores de confusión: otras comorbilidades, etc)

- ▶ **Curtis et al. (Ann Rheum Dis 2016)** encuentran un aumento del riesgo de HZ en los pacientes con AR en tratamiento con pequeñas moléculas (tofacitinib: inhibidor JAK-1/JAK-3): HR 1,40; IC95%:1,09-1,81; en comparación con los pacientes tratados con otros agentes biológicos: antiTNF, abatacept, rituximab y tocilizumab (independientemente de la edad, sexo, uso de corticoides, hospitalizaciones, etc). Este incremento del riesgo de HZ, tendría relación con la inhibición de las JAK

COMORBILIDADES Y AR

- ◆ **CLINICAL SCIENCE SESSION**

- ◆ **CALABRESE L ET AL. HERPES ZÓSTER. SP0108**

- ◆ **Vacunación**

- ◆ Vacuna de virus vivos atenuados: Zostavax. Aprobada para pacientes ≥ 50 años. Reducción de la incidencia de HZ en individuos vacunados del 40-51% y disminución de la incidencia de neuralgia postherpética en un 66%
- ◆ “Teóricamente” debería vacunarse a los pacientes antes de iniciar el tratamiento corticoideo y/o otros tratamientos inmunosupresores y esperar 14 días
- ◆ Riesgo de aparición de HZ en pacientes inmunodeprimidos si se les pone esta vacuna
- ◆ **Zhang J. Small numbers of RA patients have received Zostavax while on antiTNF without dissemination of HZ. JAMA 2011**
- ◆ Se está realizando ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna Zostavax en pacientes con AR ≥ 50 años en tratamiento con anti TNF. **ClinicalTrials.gov identifier: NCT02538757**
- ◆ Alternativas a las vacunas de virus vivos atenuados: Fracción del virus (glicoproteína E) más un adyuvante (AS01). No se replica el virus. Reducción de la incidencia de HZ en un 95%
- ◆ Se necesitan estudios para evaluar eficacia y sobre todo su seguridad en pacientes inmunodeprimidos

COMORBILIDADES Y AR

- ▶ **CLINICAL SCIENCE SESSION**
- ▶ **CALABRESE L ET AL. HERPES ZÓSTER. SP0108**
- ▶ **Conclusiones (Dr. Calabrese):**
 - ▶ “La mejor estrategia para evitar las complicaciones del HZ es prevenir el HZ”
 - ▶ “Importancia de la vacunación HZ en TODOS los individuos sanos mayores de 60 años y/o en todos los pacientes reumatológicos inmunodeprimidos mayores de 50”

COMORBILIDADES Y AR

▶ CLINICAL SCIENCE SESSION

▶ RAASCHOU ET AL. TNF INHIBITOR TREATMENT AND RISK OF CANCER RECURRENCE IN PATIENTS WITH RA: A NATIONWIDE COHORT STUDY FROM SWEDEN. OP0308

- ▶ Evalúan el riesgo de recurrencia de tumores sólidos (excepto piel) en pacientes con AR en tratamiento con anti TNF y si el tiempo entre el diagnóstico del cáncer (index cáncer) y el inicio del tratamiento anti TNF, influye en el riesgo.
- ▶ 61.950 pacientes con AR (Registro nacional sueco Enero 2001-Diciembre 2014)
- ▶ De las 61.950 AR, 446 tenían al menos 1 diagnóstico de cáncer antes de iniciar tratamiento con anti TNF (se cruzan los datos del Registro nacional sueco de cáncer y ARTIS: registro de tratamientos biológicos)
- ▶ Se comparan con 1278 individuos (“biologic naive”) con mismo tipo y estado del cáncer (invasivo/in situ)
- ▶ Los pacientes debían estar al menos 6 meses en remisión del cáncer

COMORBILIDADES Y AR

- CLINICAL SCIENCE SESSION
- RAASCHOU P ET AL. TNF INHIBITOR TREATMENT AND RISK OF CANCER RECURRENCE IN PATIENTS WITH RA: A NATIONWIDE COHORT STUDY FROM SWEDEN. OP0308

Tiempo medio desde el dx de cáncer hasta el inicio del tratamiento: 7,6 vs 7,5 años en ambos grupos

Seguimiento medio: 4,9±3,5 y 4,1±3,1 años, respectivamente

Table 1 Number of patients, recurrent or second primary cancer, incidence rate per 1000 person-years (PY) and hazard ratios (HR) among TNFi treated patients with RA and their matched biologics-naïve comparators

Cancer	TNFi			Matched comparators			Adjusted* HR (95 % CI)
	N	Events (%)	IR per 1000 PY	N	Events (%)	IR per 1000 PY	
Overall	446	30 (6.7%)	13.8	1 278	89 (7.0%)	17.0	0.69 (0.42-1.12)
Anorectal	29	0	0	69	4 (5.8%)	15.5	-
Breast	212	22 (10.4%)	19.9	633	46 (7.3%)	16.1	1.04 (0.57-1.89)
CNS	30	1 (3.3%)	7.0	81	3 (3.7%)	7.5	-
Colon	34	0	0	91	3 (3.3%)	11.3	-
Kidney	6	0	0	14	1 (7.1%)	16.4	-
Lung	3	1 (33.3%)	86.1	9	(.%)	0	-
Ovarial	29	1 (3.4%)	6.2	75	4 (5.3%)	12.8	-
Prostate	59	2 (3.4%)	8.7	175	17 (9.7%)	31.0	0.16 (0.03-1.00)
Urinary	16	2 (12.5%)	33.7	47	10 (21.3%)	65.5	0.80 (0.16-4.07)
Uterine	28	1 (3.6%)	6.2	84	1 (1.2%)	2.8	-

Cox regression stratified for the matching variables sex, birth year (± 10 years), year of diagnosis (± 5 years) of the index cancer, cancer type and stage at diagnosis (Invasive vs in situ) of the index cancer, and adjusted for education and comorbidities. Within each matched strata, HRs could therefore be calculated only when events occurred among both TNFi-treated and biologics-naïve.

COMORBILIDADES Y AR

♦ CLINICAL SCIENCE SESSION

- ♦ **RAASCHOU P ET AL. TNF INHIBITOR TREATMENT AND RISK OF CANCER RECURRENCE IN PATIENTS WITH RA: A NATIONWIDE COHORT STUDY FROM SWEDEN. OP0308**
- ♦ Los pacientes con AR e historia previa de cáncer (tumores sólidos) que reciben tratamiento con anti TNF no presentan más recurrencias. No podrían generalizarse estos resultados a pacientes con un dx de cáncer muy reciente ni tampoco en los pacientes de mal pronóstico.
- ♦ **Mercer LK et al. Risk of invasive melanoma in patients with RA treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. Ann Rheum Dis 2017;76(2): 386-391.** No se confirma incremento del riesgo de melanoma en los pacientes con AR tratados con antiTNF
- ♦ **Raaschou P et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with RA: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis 2015;74(12): 2137-2143.** Las pacientes con AR e historia previa de cáncer de mama que reciben tratamiento con anti TNF no presentan recurrencias del cáncer