

Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis A Randomized Trial

Marije F. Bakker, PhD; Johannes W.G. Jacobs, PhD, MD; Paco M.J. Welsing, PhD; Suzanne M.M. Verstappen, PhD; Janneke Tekstra, PhD, MD; Evelien Ton, MD; Monique A.W. Geurts, MD; Jacobine H. van der Werf, MD; Grietje A. van Albada-Kuipers, MD; Zalima N. Jahangier-de Veen, PhD, MD; Maaïke J. van der Veen, PhD, MD; Catharina M. Verhoef, PhD, MD; Floris P.J.G. Lafeber, PhD; and Johannes W.J. Bijlsma, PhD, MD, on behalf of the Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group*

ANALISIS DEL ESTUDIO
HOSPITAL ANGEL C. PADILLA-TUCUMÁN-ARGENTINA
RESIDENCIA DE REUMATOLOGIA
DRA. MARIA CECILIA GOIZUETA

OBJETIVOS

- Evaluar si el agregar Prednisona al inicio de una estrategia estricta de tratamiento con MTX para AR temprana modificaría efectos adicionales de la enfermedad, como ser la inhibición del daño erosivo articular.
- Investigar si la estrategia de tratamiento con Prednisona sería más eficaz que sin la misma

- **Diseño:** randomizado, placebo control, doble ciego, prospectivo, multicéntrico, seguimiento a 2 años. 7 Hospitales de los Países Bajos .
- **Población:** 236 pacientes con **AR temprana** (ACR 1987, duración menor a un año), sin DMAR ni glucocorticoides previos.
Fueron asignados aleatoriamente a una **estrategia de control estricto de MTX** de inicio, ya sea con **Prednisona** o **placebo**.
- **Se evaluaron:**
- **Daño radiológico en forma basal y a los 2 años.**
- **Criterios** de respuesta, remisión y la necesidad de añadir Ciclosporina o un agente biológico al tratamiento.

Instrumentos de evaluación:

PRIMER OBJETIVO

Dos observadores: Sharp-Van der Heijde Score.

Discordancia, se realizó un consenso entre ambos para determinar la puntuación final. Fueron ciegos en las características de cada paciente.

SEGUNDO OBJETIVO

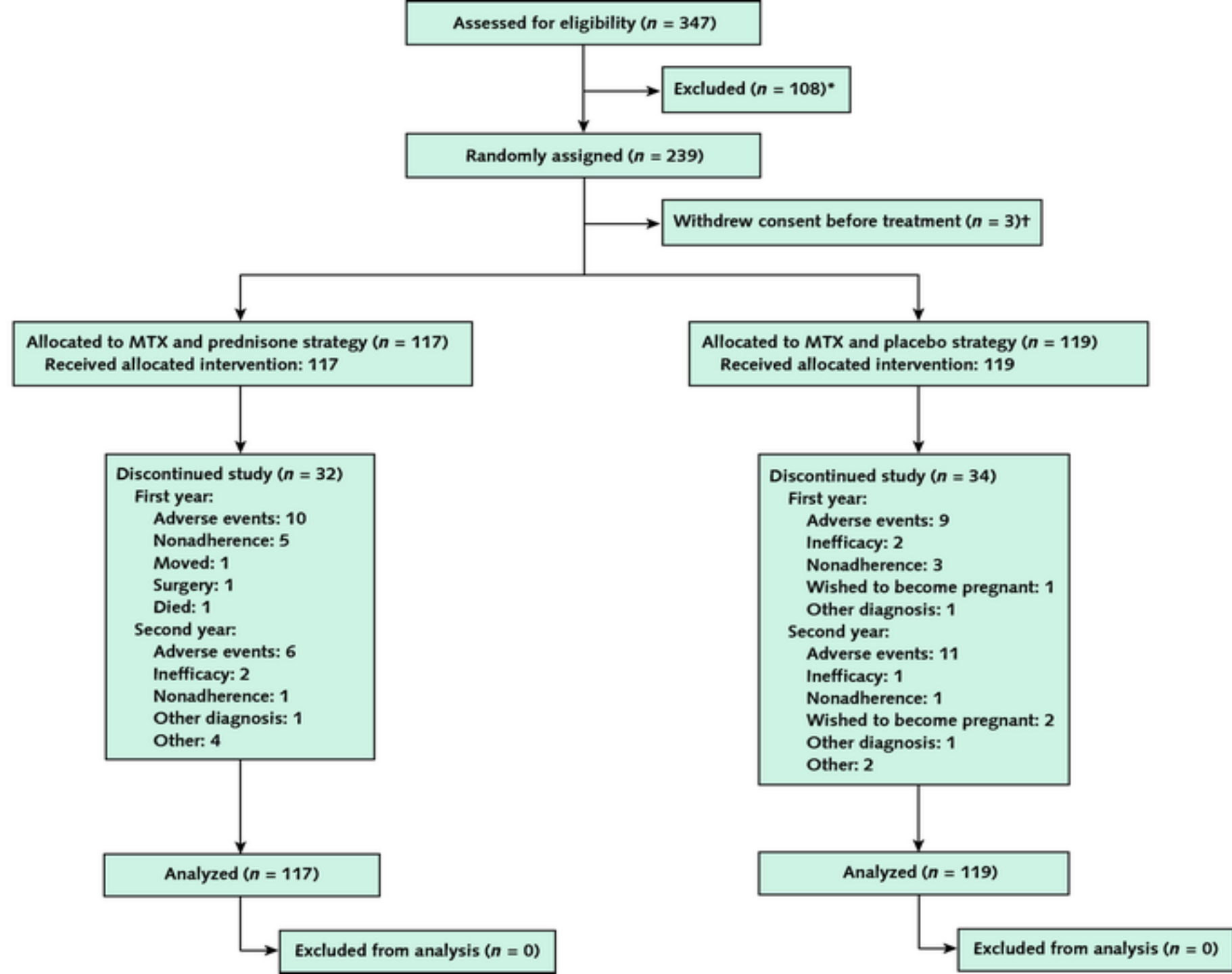
Criterios de respuesta al tratamiento:

ACR y EULAR al año y a los dos años.

Número de pacientes con remisión sostenida, duración de la remisión.

Número de pacientes que necesitaron MTX sc, Ciclosporina o Adalimumab.

Número de infiltraciones intraarticulares necesarias durante todo el tratamiento.



MTX 10 mg v.o + ac.fólico 0,5 mg/día

Prednisona 10 mg

Placebo

> 20% mejoría en cada visita mensual

SÍ

No se modifica tratamiento

Remisión sostenida 12 sem

Descenso
MTX 2,5 mg / sem hasta
MTX 5mg / sem

Si no se logra remisión
sostenida

NO

Por 4 semanas y > 20% mejoría

Igual dosis MTX s.c

No remisión ni mejoría > 20%

MTX s.c (igual dosis) + Ciclosporina
Inicio 2,5 mg /kg /día con incremento mensual 0,5 mg /kg
hasta máx. 4 mg /kg.

Modificación Protocolo

MTX igual dosis + Adalimumab 40 mg /2 sem por 12 sem

No mejoría > 20% antes de 12 sem

Adalimumab 40 mg / sem

N° Articulaciones inflamadas

N° Articulaciones dolorosas

VSG

EVA paciente

Aumento MTX 5 mg / sem hasta
30 mg / sem o lo máx. tolerado

Dosis máxima tolerada – No
remisión – No mejoría > 20%

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients in the CAMERA-II Trial*

Characteristic†	Treatment Strategy	
	MTX and Prednisone (<i>n</i> = 117)	MTX and Placebo (<i>n</i> = 119)
Female sex, <i>n</i> (%)	70 (60)	72 (61)
Rheumatoid factor–positive status, <i>n</i> (%)	64 (55)	73 (61)
Mean age (SD), <i>y</i>	54 (14)	53 (13)
Mean morning stiffness (SD), <i>min</i>	87 (53)	87 (60)
Mean VAS for general well-being (SD), <i>mm</i>	58 (22)	56 (22)
Mean VAS for pain (SD), <i>mm</i>	49 (26)	49 (25)
Mean tender joint count (SD), <i>n</i>	17 (9)	15 (9)
Mean swollen joint count (SD), <i>n</i>	15 (9)	14 (8)
Mean HAQ score (SD)	1.0 (0.7)	1.2 (0.6)
Mean DAS28 (SD)	5.8 (1.3)	5.5 (1.1)
Mean ESR (SD), <i>mm/h</i>	36 (25)	34 (24)
Mean CRP level (SD), <i>mg/L</i>	31 (35)	24 (27)
Radiographic damage present, <i>n</i> (%)	34 (29)	24 (20)
Erosions present, <i>n</i> (%)	20 (17)	14 (12)
Joint-space narrowing present, <i>n</i> (%)	25 (21)	21 (18)
Median total SHS (IQR)	0 (0–1)	0 (0–0)
Median SHS for erosions (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)
Median SHS for joint-space narrowing (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)

CRP = C-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score assessing 28 joints, ESR, and VAS for general well-being; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ = Health Assessment Questionnaire; IQR = interquartile range; MTX = methotrexate; SHS = Sharp–van der Heijde score; VAS = visual analogue scale.

* VAS range, 0 to 100 mm, with 100 mm signifying the worst status; tender and swollen joint counts range, 0 to 38; HAQ score range, 0 to 3, with 3 signifying the most physical disability; DAS28 range, 0 to 9.3, with 9.3 signifying the highest disease activity; ESR range, 1 to 140 mm/h; normal CRP, <10 mg/L; total SHS (the sum of the SHS for erosions and the SHS for joint-space narrowing) range, 0 to 448; SHS for erosions range, 0 to 280; SHS for joint-space narrowing range, 0 to 168.

† Of all patients, study center 1 included 31 patients in the MTX and prednisone group and 29 in the MTX and placebo group. This was, respectively, 21 and 22 patients for center 2; 19 and 21 for center 3; 26 and 27 for center 4; 11 and 9 for center 5; 8 and 10 for center 6; and 1 and 1 for center 7.

RESULTADOS

- **32** pacientes en el grupo de MTX-Prednisona y **34** pacientes en MTX-placebo se retiraron.
- **85** de los pacientes en cada grupo de tratamiento completaron los 2 años.

PRIMER OBJETIVO

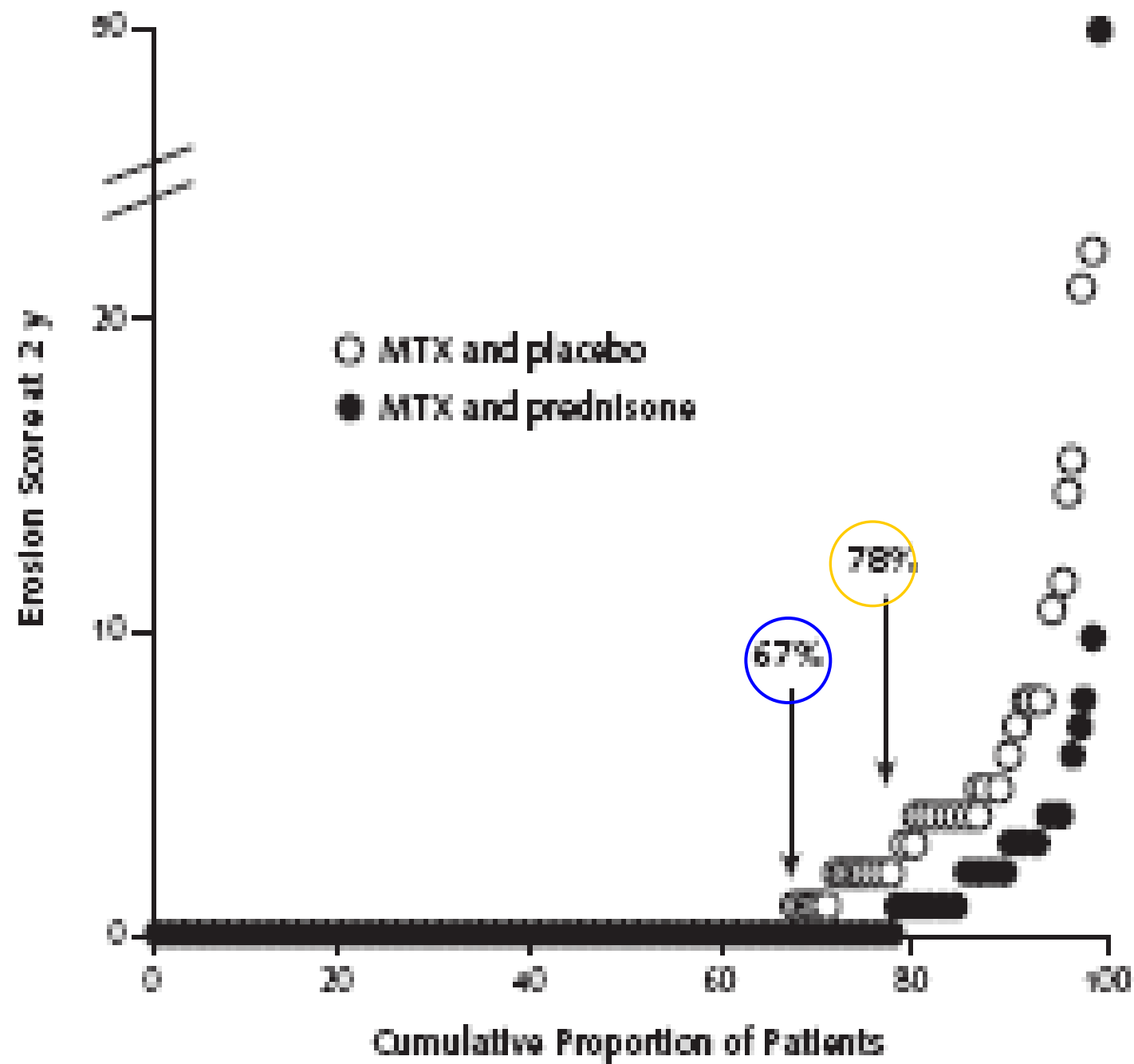
- **Daño erosivo radiográfico** fue limitado después de 2 años y menor en el grupo que recibió MTX y Prednisona, que en el grupo que recibió MTX y placebo. (78% vs 67% respectivamente pacientes libres de erosiones).
- **Daño erosivo radiográfico** después de 2 años de tratamiento para los datos que faltaban (16% del total) y los pacientes que abandonaron, **no mostraron diferencias en la estadística.**
- Las puntuaciones finales y totales del Sharp and Van der Heijde score a los 2 años **no fueron diferentes en ambos grupos**

Erosive joint damage after 2 years was limited and significantly less in the MTX and prednisone group (median, 0 [IQR, 0 to 0]) than in the MTX and placebo group (median, 0 [IQR, 0 to 2]) ($P = 0.022$)

.. On the basis of the linear mixed model analysis, erosion score at 2 years was on average 0.87 SHS units lower in the MTX and prednisone group than in the MTX and placebo group (regression coefficient, 0.87 [CI, 1.31 to 0.43]; $P = 0.001$).

The JSN score and total SHS at 2 years were not different. The median JSN score at 2 years was 0 (IQR, 0 to 2) in the MTX and prednisone group and 0 (IQR, 0 to 2) in the MTX and placebo group ($P = 0.70$); these values were 0 (IQR, 0 to 3) and 0 (IQR, 0 to 4) respectively, for the total SHS ($P = 0.32$). The differences between the median values were 0.0 (CI, 0.0 to 0.0) and 0.0 (CI, 1.1 to 1.1),

■ Dada la variabilidad de los datos, se expresan en mediana y rangos intercuartiles. Por lo que la diferencia entre los dos grupos estudiados estuvo en presentar erosiones o no a los 2 años, con un score de erosión menor (0.87 menor) en los pacientes que si que tenían erosiones, sin embargo no hubo diferencia en el score de pinzamiento ni el score total.



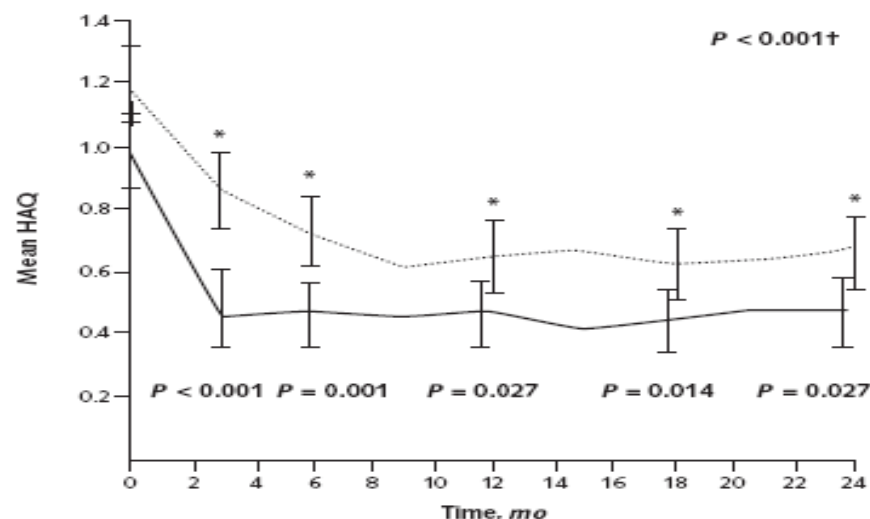
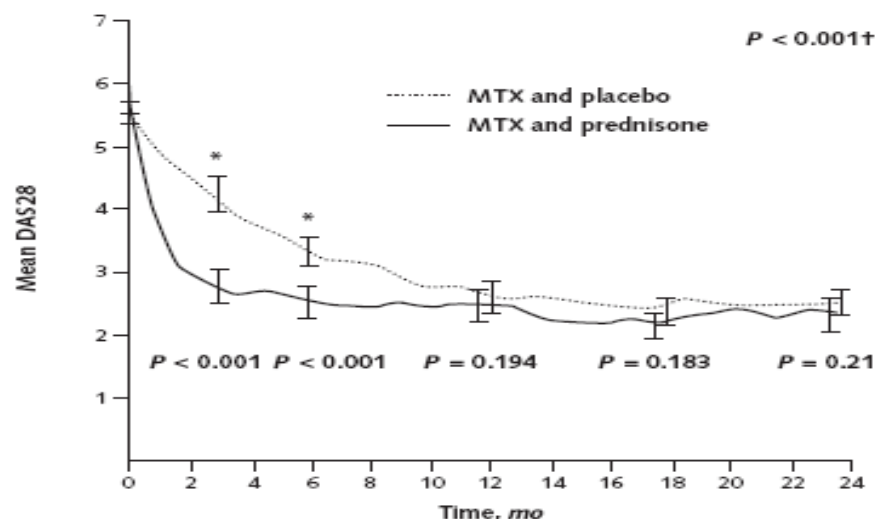
OBJETIVO SECUNDARIO

1. MTX + Prednisona también fue más eficaz en la reducción de la actividad de la enfermedad y la discapacidad física, lograr remisión sostenida, y en evitar el agregar Ciclosporina o tratamiento biológico.

2

Secondary Outcome	MTX and Prednisone (n = 117)	MTX and Placebo (n = 119)	Difference (95% CI)	P Value
ACR20, n (%)				
Year 1	82 (70)	78 (66)	4.5 (−7.4 to 16.4)	0.45
Year 2	76 (65)	73 (61)	3.6 (−8.7 to 15.9)	0.56
ACR50, n (%)				
Year 1	66 (56)	51 (43)	13.6 (0.9 to 26.2)	0.037
Year 2	62 (53)	50 (42)	11.0 (−1.7 to 23.6)	0.091
ACR70, n (%)				
Year 1	32 (27)	31 (26)	1.3 (−10.0 to 12.6)	0.82
Year 2	44 (38)	23 (19)	18.3 (7.0 to 29.6)	0.002
EULAR response year 1, n (%)				
Good	75 (65)	75 (63)	1.1 (−11.2 to 13.4)	0.61†
Moderate	14 (12)	25 (21)	−9.0 (−18.4 to 0.4)	
No response	27 (23)	19 (16)	7.1 (−3.0 to 17.2)	
EULAR response year 2, n (%)				
Good	79 (68)	78 (66)	2.0 (−10.1 to 14.0)	0.809†
Moderate	8 (7)	16 (13)	−6.6 (−14.3 to 1.0)	
No response	30 (26)	25 (21)	4.6 (−6.2 to 15.4)	
Remission, n (%)				
Mean time in remission (SD), mo	84 (72)	73 (61)	10.5 (−1.5 to 22.4)	0.089
Mean time until first remission (SD), mo	10 (6)	10 (6)	−0.11 (−1.94 to 1.73)	0.91
	6 (5)	11 (5)	−4.43 (−6.16 to −2.71)	<0.001

RESULTADOS



Subcutaneous MTX strategy step, n (%)	26 (22)	60 (50)	-28.2 (-39.9 to -16.5)	<0.001
Cyclosporine or adalimumab strategy step, n (%)	18 (15)	49 (41)	-0.26 (-0.38 to -0.14)	<0.001
Cyclosporine strategy step	2	7	-4.2 (-9.0 to 0.7)	0.094
Adalimumab strategy step	16	42	-22.5 (-33.1 to -11.8)	<0.001
≥1 Intra-articular injection, n (%)	29 (25)	43 (36)	-11.4 (-23.0 to 0.3)	0.066

CONCLUSIÓN

“ Incluso a dosis bajas, Prednisona al inicio y durante 2 años después del diagnóstico, como estrategia de tratamiento junto al MTX para Artritis Reumatoidea temprana, disminuye la progresión del daño erosivo articular , la actividad de la enfermedad, discapacidad física y necesidad de tratamiento temprano con Ciclosporina o agentes biológicos”

VENTAJAS DEL ESTUDIO

•**Objetivos:** Se especifican claramente, se corresponden con la hipótesis.

•**Materiales y métodos:**

- Diseño correcto con alta validez interna. Nivel de evidencia I
- La población blanco y el método de elección de la muestra están bien definidos.
- Las variables elegidas están definidas de manera clara y corresponden a la naturaleza de la pregunta de investigación.
- Aprobado por el comité ético de cada hospital.
- Consentimiento informado de los participantes.
- Se utilizaron instrumentos confiables y válidos para evaluar las distintas variables.

- Descripción detallada de los test aplicados para variables categóricas y cuantitativas y del algoritmo del análisis estadístico.
- Especial y correcta aclaración de la variabilidad de los datos
- Randomización exitosa ya que la exposición y los grupos de comparación fueron similares al inicio del estudio.
- El n de pacientes que discontinuaron fue similar en cada rama
- Sólo 5 grupos de datos imputados, que no sesgaron los resultados y son detallados. El análisis incluyendo datos imputados (imputación multiple) se aplicó para el primer outcome, y para el segundo sólo los datos observados

Resultados:

- Son pertinentes y se corresponden con los objetivos
- Son expresados en forma
- Extrapolables al resto de la población.

Conclusiones:

- En concordancia con el plan de investigación utilizado y los resultados obtenidos

GRACIAS