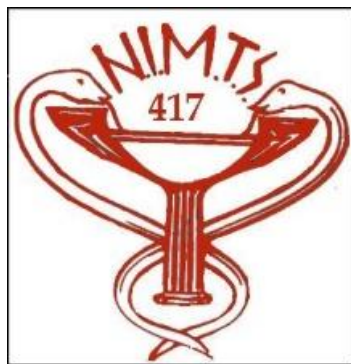


Παρουσίαση περιστατικού ανθεκτικής Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας



Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

24-27 Ιουνίου 2021, Καλαμάτα

Περιστατικό ανθεκτικής Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

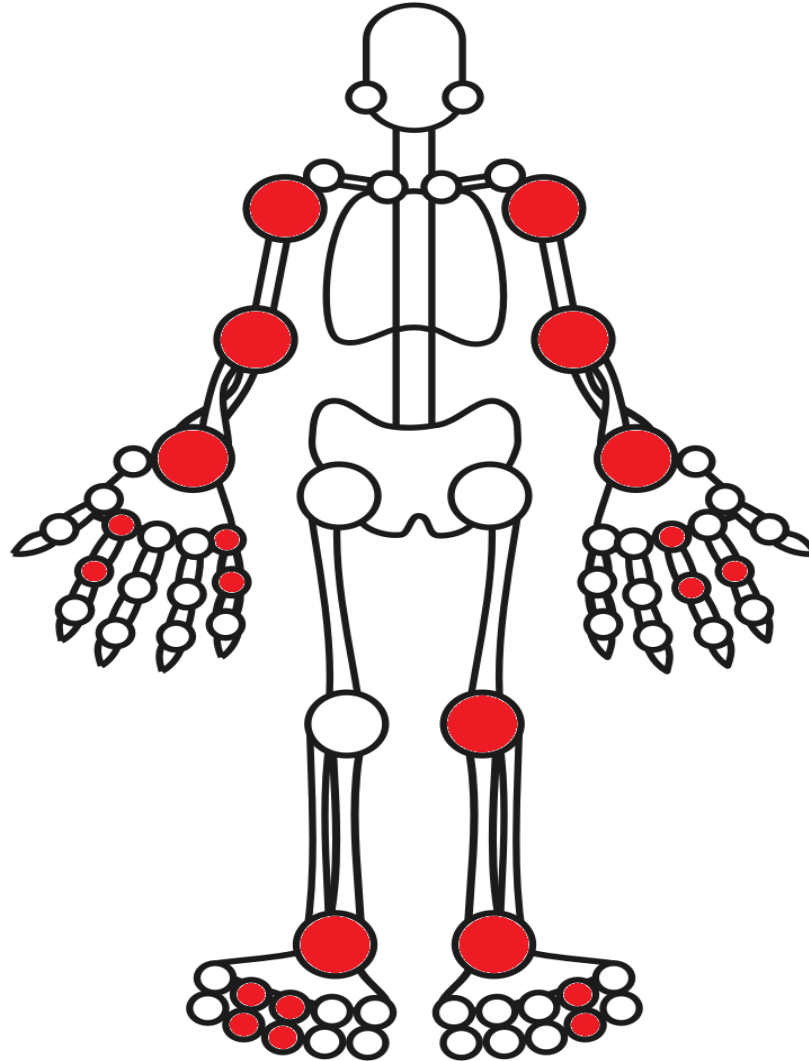
Γυναίκα 31 ετών

Αιτία εισόδου: οίδημα, άλγος και δυσκαμψία ώμων, αγκώνων, ΠΧΚ, ΕΦΦ, ΑΡ γόνατος, ΠΔΚ, ΜΤΦ.

Παρούσα νόσος: αιφνίδια έναρξη προ 2μήνου, αρχικά με προσβολή (οίδημα και δυσκαμψία) ΑΡ μέσου δακτύλου χειρός, ΑΡ καρπού, ΑΡ γόνατος

Ατομικό Αναμνηστικό: εξάρθρωση επιγονατίδος ΑΡ μετά από πτώση στο έδαφος, προ 20ετίας, με χειρουργική ανάταξη.

Περιστατικό ανθεκτικής Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας



Περιστατικό ανθεκτικής Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Γενική αίματος	Βιοχημικό	Ανοσολογικό
WBC: 8.300K/μL (77,6% neu)	Urea: 16mg/dL Cr:0,5 mg/dL	ANA: αρνητικά
Hct:32%	AST: 14 IU/L ALT: 13 IU/L	RF: 1250 iU/mL
Hgb:10,8g/dL	ALP: 60 IU/L γ-GT: 31 IU/L	CRP: 132 mg/L (φ. τ. <8)
plts: 461.000K/μL	SACE: 40 U/L	anti-CCP: 90 EU/mL
TKE=78 mm/h	TSH: 1,56 μU/mL	
	Vit D: 17,4 ng/mL	

DAS 28 ESR score : 7.71 (υψηλή ενεργότητα)

Θεραπευτικές Επιλογές

- Κορτικοειδή
Πρεδνιζολόνη p.os

- cDMARDs
MTX p.os

- bDMARDs
anti-TNF (iv/sc)

- tsDMARDs

Σημείωση : πιθανότητα εγκυμοσύνης

Θεραπευτικό σχήμα 1

Etanercept + MTX

Έναρξη θεραπείας με:

- i. Πρενδιζολόνη 5mg/day p.os
- ii. MTX 15mg s.c.
- iii. Etanercept 50mg /week

Κριτήριο επιλογής: διαθεσιμότητα

Θεραπευτικό σχήμα 1

Etanercept + MTX

Κλινική εικόνα : εμμένουσα αρθρίτιδα

↑ Πρεδνιζολόνης σε 12,5mg /day

IM χορήγηση κορτικοειδών /2weeks

χωρίς αποτέλεσμα

Θεραπευτικό σχήμα 1

Etanercept + MTX

Δείκτες φλεγμονής		
	<u>TKE</u>	<u>CRP</u> (mg/L)
1 ^{ος} μήνας	105	60,7
2 ^{ος} μήνας	83	96,3
3 ^{ος} μήνας	96	19,3
4 ^{ος} μήνας	81	23,1

4^{ος} μήνας - DAS28 ESR score: 7,74 (υψηλή ενεργότητα)

Σύνολο θεραπείας : 4 μήνες

Θεραπευτικές Επιλογές

- cDMARDs

MTX

- bDMARDs

IL-6 blocker

- tsDMARDs

Θεραπευτικό σχήμα 2

Tocilizumab + MTX

- Tocilizumab 162mg s.c. /week
- MTX 15mg s.c.

Κριτήριο επιλογής: αυξημένοι δείκτες φλεγμονής

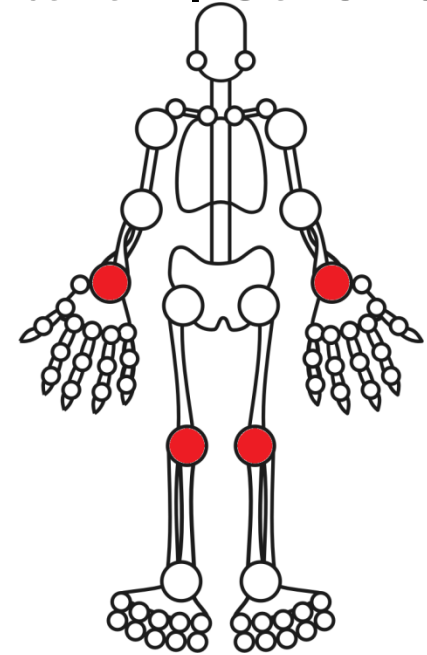
Θεραπευτικό σχήμα 2

Tocilizumab + MTX

Εργαστηριακά

Δείκτες φλεγμονής		
	<u>ΤΚΕ</u>	<u>CRP (mg/L)</u>
1 ^{ος} μήνας	9	1
3 ^{ος} μήνας	2	1

Κλινική εικόνα



3^{ος} μήνας - DAS28 ESR score: 2,5 (ύφεση)

Θεραπευτικό σχήμα 2

Tocilizumab + MTX

Διακοπή Πρεδνιζολόνης

Ενδοαρθρική χορήγηση κορτικοειδούς ΔΕ γόνατο

Μετά από 3 μήνες θεραπείας, εμφάνιση ουδετεροπενίας

- παράλειψη δόσεων TCL
- μείωση δόσης TCL
- διακοπή MTX
- ↑ Πρεδνιζολόνης

Θεραπευτικό σχήμα 2

Tocilizumab + MTX

	WBC (Κ/μL)	Neut. (Κ/μL)	Δείκτες φλεγμονής		Neutropenia Grade
			TKE	CRP(mg/L)	
4 ^{ος} μήνας	5.300	1.700	2	4,3	I
8 ^{ος} μήνας	3.380	1.270	6	<0,3	II
11 ^{ος} μήνας	3.020	1.040	5	<0,3	II
16 ^{ος} μήνας	2.600	810	7	<0,3	III
15 ημέρες μετά διακοπής	4.200	2.000			0

Σύνολο θεραπείας: 16 μήνες

Θεραπευτικές Επιλογές

- cDMARDs

MTX

- bDMARDs

anti-TNF (Certolizumab pegol)

- tsDMARDs

Θεραπευτικό σχήμα 3

Certolizumab + MTX

- Certolizumab
 - δόση εφόδου : 400mg, w:0, w:2, w:4
 - δόση συντήρησης: 400mg /μήνα
- MTX 15mg s.c.
- Πρεδνιζολόνη p.os στο μεσοδιάστημα διακοπής TLC/ έναρξης CZP

Κριτήριο επιλογής: 3 διπλές πρώτες δόσεις, πιθανότητα εγκυμοσύνης

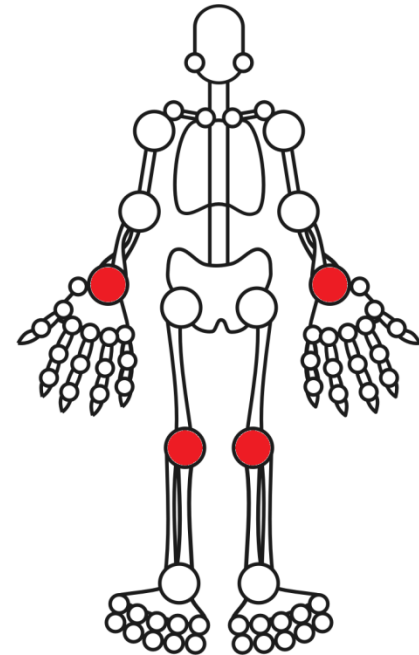
Θεραπευτικό σχήμα 3

Certolizumab + MTX

Εργαστηριακά

Κλινική εικόνα

Δείκτες φλεγμονής		
	<u>TKE</u>	<u>CRP (mg/L)</u>
1 ^{ος} μήνας	15	1
5 ^{ος} μήνας	20	1,5



5^{ος} μήνας -DAS28 ESR score: 4,24 (μέτρια ενεργότητα)

Θεραπευτικό σχήμα 3

Certolizumab + MTX

Στη δόση συντήρησης: αρθρίτιδα ΠΧΚ, γονάτων

- Έναρξη Πρεδνιζολόνης p.os.
- 2 Ενδαρθρικές εγχύσεις κορτικοειδών στην ΑΡ ΠΧΚ με μερική βελτίωση
- ↑MTX 20mg s.c. /week
- Έναρξη HCQ 200mg/day

Σύνολο θεραπείας : 5 μήνες

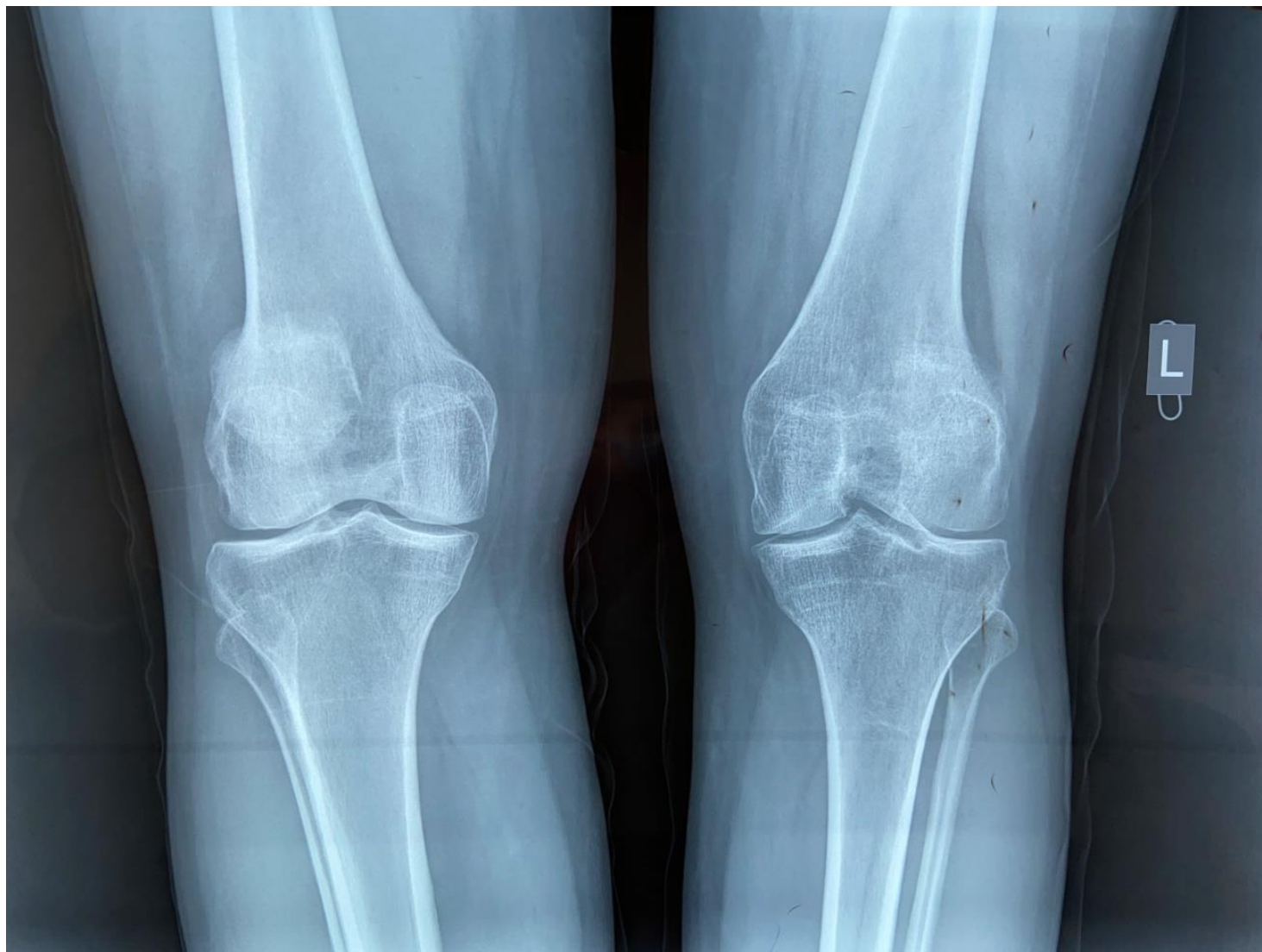
Θεραπευτικό σχήμα 4

Certolizumab + MTX + HCQ



Θεραπευτικό σχήμα 4

Certolizumab + MTX + HCQ



Θεραπευτικές Επιλογές

- cDMARDs

MTX, HCQ

- bDMARDs

RTX

- tsDMARDs

Θεραπευτικό σχήμα 5

RTX + MTX + HCQ

- RTX: 2000mg / 6μήνες (1000mg w:0, w:2)
- MTX: 20mg s.c.
- ↓ HCQ 200mg S:1x1

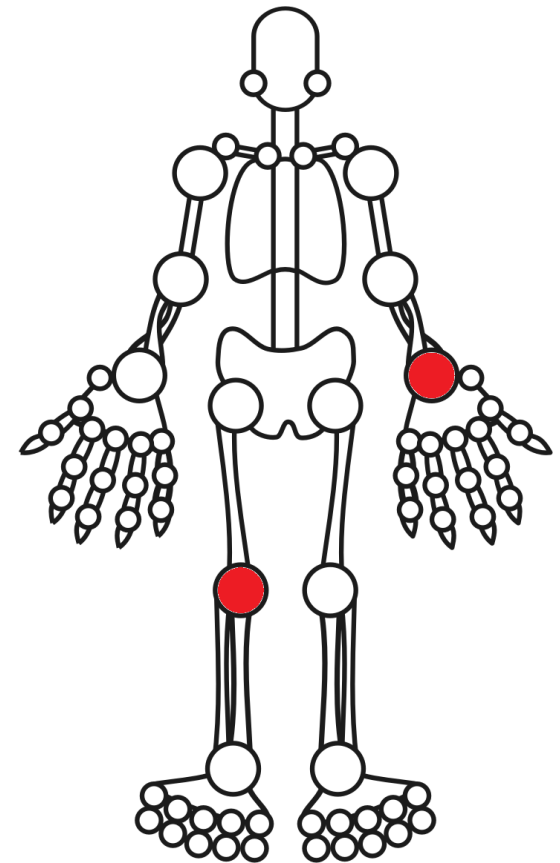
Θεραπευτικό σχήμα 5

RTX + MTX + HCQ

Εργαστηριακά

		Δείκτες φλεγμονής		RF
		<u>TKE</u>	<u>CRP</u> (mg/L)	
1 ^η δόση	Εβδ: 0	18	3,2	24
	Εβδ: 2	13	0,5	
2 ^η δόση	Εβδ: 0	11	1	
	Εβδ: 2	10	0,8	<10

Κλινική εικόνα



DAS28 ESR score 3,18 (χαμηλή ενεργότητα)

Θεραπευτικό σχήμα 5

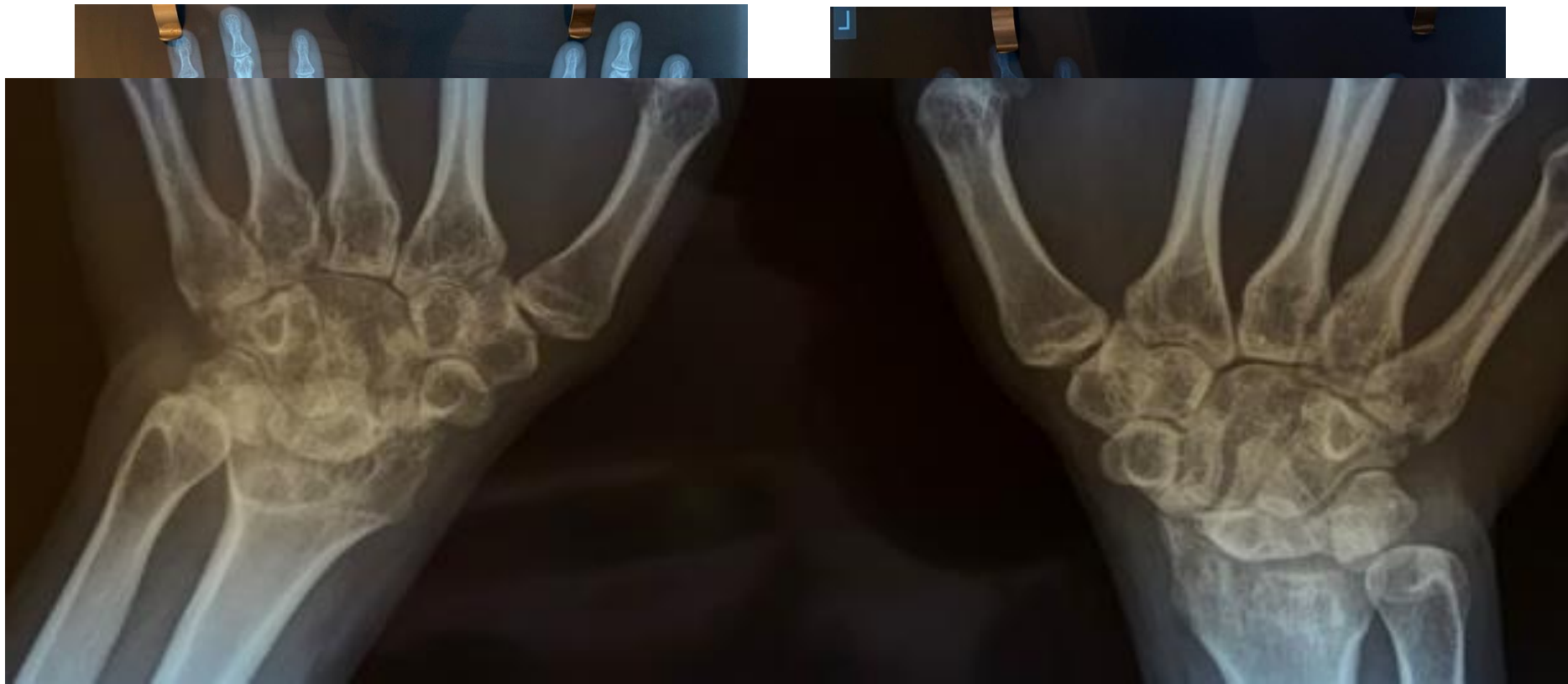
RTX + MTX + HCQ

Ενδοαρθρική έγχυση κορτικοειδών στην ΑΡ ΠΧΚ

Σύνολο θεραπείας : 9 μήνες

Θεραπευτικό σχήμα 5

RTX + MTX + HCQ



Μόνιμες ακτινολογικές αλλοιώσεις

Εμβόλιο SARS-CoV2

Η ασθενής εμβολιάστηκε με εμβόλιο Pfizer 4 μήνες μετά την χορήγηση του RTX.

Αναζήτηση αντισωμάτων κατά SARS-CoV2 μετά εμβολιασμού : 27,9 AU/mL (<50) (στις 26 ημέρες)
-> αρνητικό!

Θεραπευτικά διλήμματα

- cDMARDs

MTX, HCQ

- bDMARDs

Abatacept

ή

- tsDMARDs

JAKis

Θεραπευτικά διλήμματα

Μεταβλητές στη λήψη απόφασης

- i. ↑↑ RF, anti-CCP
- ii. Ταχέως εξελισσόμενη ακτινολογική βλάβη
- iii. Πιθανότητα εγκυμοσύνης

Βιβλιογραφία

Ουδετεροπενία από tocilizumab

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX (βλ. παράγραφο 4.8). Πιθανόν να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με ανταγωνιστή του TNF.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με RoActemra, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από $2 \times 10^9/l$.

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^9/l$)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης RoActemra Όταν ο ANC αυξηθεί $>1 \times 10^9/l$ επανέναρξη RoActemra σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο
ANC < 0,5	Διακοπή RoActemra

Βιβλιογραφία

Ουδετεροπενία από tocilizumab

Πίνακας 1. Σύνοψη των ADRs που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν tocilizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs στη διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο

Κατηγορία Οργάνου-Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές >1/100 , <1/10	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπητας ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, Ζάλη	
Παρακλινικές Εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία	

Βιβλιογραφία

Ουδετεροπενία από tocilizumab

Review > Immunotherapy. 2018 Mar 1;10(6):447-464. doi: 10.2217/imt-2017-0173.
Epub 2018 Mar 2.

Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis

Raimon Sanmartí¹, Virginia Ruiz-Esqueda¹, Carla Bastida², Dolor Soy²

Neutropenia

Neutropenia is a characteristic finding of IL-6 blockade, and has been described with TCZ and other IL-6 inhibitors, such as sarilumab [93]. The mechanisms of the reductions in neutrophil counts are uncertain: they may be related to compartment shifting [94] affecting neutrophil trafficking to the bone marrow without influencing neutrophil functional capacity or survival [95,96]. Neutropenia is frequently transient and moderate (grade 1 or 2). However, in a pooled analysis of Phase III/IV clinical trials and long-term studies with TCZ iv., grade 3 (<1000 cell/mm³) or grade 4 (<500 cells/mm³) neutropenia was found in 8.9% of patients (placebo 0.2%) but there was no increased risk of infections. Neutrophil counts fell until week 6, remained stable thereafter, and returned to normal values after reductions in drug doses or after temporary discontinuation. Risk factors for neutropenia include a low neutrophil cell count (<2000 cells/mm³) at baseline and female gender [97]. Neutropenia rates are similar for TCZ sc. and iv. [30].

Βιβλιογραφία

Ουδετεροπενία από tocilizumab

Review > [Mod Rheumatol. 2019 Mar;29\(2\):258-267. doi: 10.1080/14397595.2018.1546357.](#)

Epub 2019 Jan 3.

IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review

Atsushi Ogata ^{1 2}, Yasuhiro Kato ^{1 2}, Shinji Higa ¹, Kazuyuki Yoshizaki ³

Neutropenia is frequently observed in RA patients undergoing TCZ therapy. However, neutropenia in patients taking TCZ does not appear to be associated with serious infections [85]. Although IL-6 can stimulate stem cell proliferation and the formation of multilineage blast cell colonies, IL-6 knockout mice displayed normal steady-state hematologic parameters [86]. TCZ does not directly affect neutrophil functions [87]. By contrast, IL-6 mobilizes neutrophils into the circulating pool from the marginated pool, which includes the lymph nodes and spleen [88]. Therefore, neutropenia induced by TCZ may reflect a shift of neutrophils to the marginated pool rather than myelosuppression. Although neutrophil recruitment to inflammation sites may be delayed, the overall host defense to infection is not significantly compromised by TCZ-induced neutropenia.

Βιβλιογραφία

Ουδετεροπενία από tocilizumab

Clinical Trial > Arthritis Rheum. 2008 Oct;58(10):2968-80. doi: 10.1002/art.23940.

Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study

Mark C Genovese [†], James D McKay, Evgeny L Nasonov, Eduardo F Mysler, Nilzio A da Silva, Emma Alecock, Thasia Woodworth, Juan J Gomez-Reino

A higher proportion of patients in the tocilizumab group had a decrease in the neutrophil count, from high baseline values to normal ($>1,500$ – $1,800$ cells/mm³) postbaseline values (5%) and from normal baseline values to low postbaseline values (29%), compared with $<1\%$ and 4% , respectively, of patients in the control group. The majority of these abnormalities were grade 1 neutropenia (lower limit of normal $1,500$ cells/mm³) and grade 2 neutropenia ($<1,500$ – $1,000$ cells/mm³), with few patients in the tocilizumab group experiencing transient grade 3 neutropenia ($<1,000$ – 500 cells/mm³) (Figure 5A). There was no association between low neutrophil counts and the occurrence of infection-related AEs, and none of the patients with grade 3 neutropenia discontinued study treatment because of this event. Three patients had their study medication temporarily interrupted, and 5 patients had their DMARD dosage modified, with subsequent improvement in neutrophil count.

count were also observed in TCZ treatment. The TOWARD study identified grade 3 ($<1,000$ – 500 mm³) neutropenia occurring in 3.7% of patients receiving TCZ, but without any association between low neutrophil counts and the occurrence of infection-related adverse events during the 6-month study [93]. TCZ was seen to reduce prothrombotic biomarkers in correlation with the reduction in inflammatory

Βιβλιογραφία

Ουδετεροπενία από tocilizumab

Rheumatology Advance Access published March 14, 2014

RHEUMATOLOGY

53, 267

Original article

doi:10.1093/rheumatology/keu035

Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function *in vitro* and *in vivo*

Helen L. Wright^{1,*}, Andrew L. Cross^{2,*}, Steven W. Edwards¹ and Robert J. Moots²

is not impaired. Our study confirms that neutrophil functions associated with effective host protection against bacterial infections are unaffected by therapeutic IL-6 blockade.

Our data strongly suggest that TCZ-induced neutropenia is not caused by an increase in neutrophil apoptosis, nor by increased phagocytosis of neutrophils.

blockade of IL-6, while inducing a transient neutropenia, does not affect neutrophil functions associated with effective protection against bacterial infections. Our data indicate that, in contrast to some reports in the literature

models [16, 24, 25]. It is therefore possible that IL-6 blockade could enhance margination and thereby result in a decrease in the circulating pool of neutrophils.

An additional explanation for the neutropenia observed with IL-6 inhibition in RA may be an increase in transit time through the bone marrow. IL-6 has been shown to accelerate the release of neutrophils from the bone marrow in animal models [16, 17], with the IL-6/IL-6 R complex being critical for emergency granulopoiesis responses in mice

Σας ευχαριστώ!

