

“ Ασθενείς κατάλληλοι για Abatacept ”

Καλτσονούδης Ευριπίδης
Ρευματολόγος



Ρευματολογική Κλινική Π.Ν.Ιωαννίνων
Διευθυντής: Καθηγητής Α. Α. Δρόσος

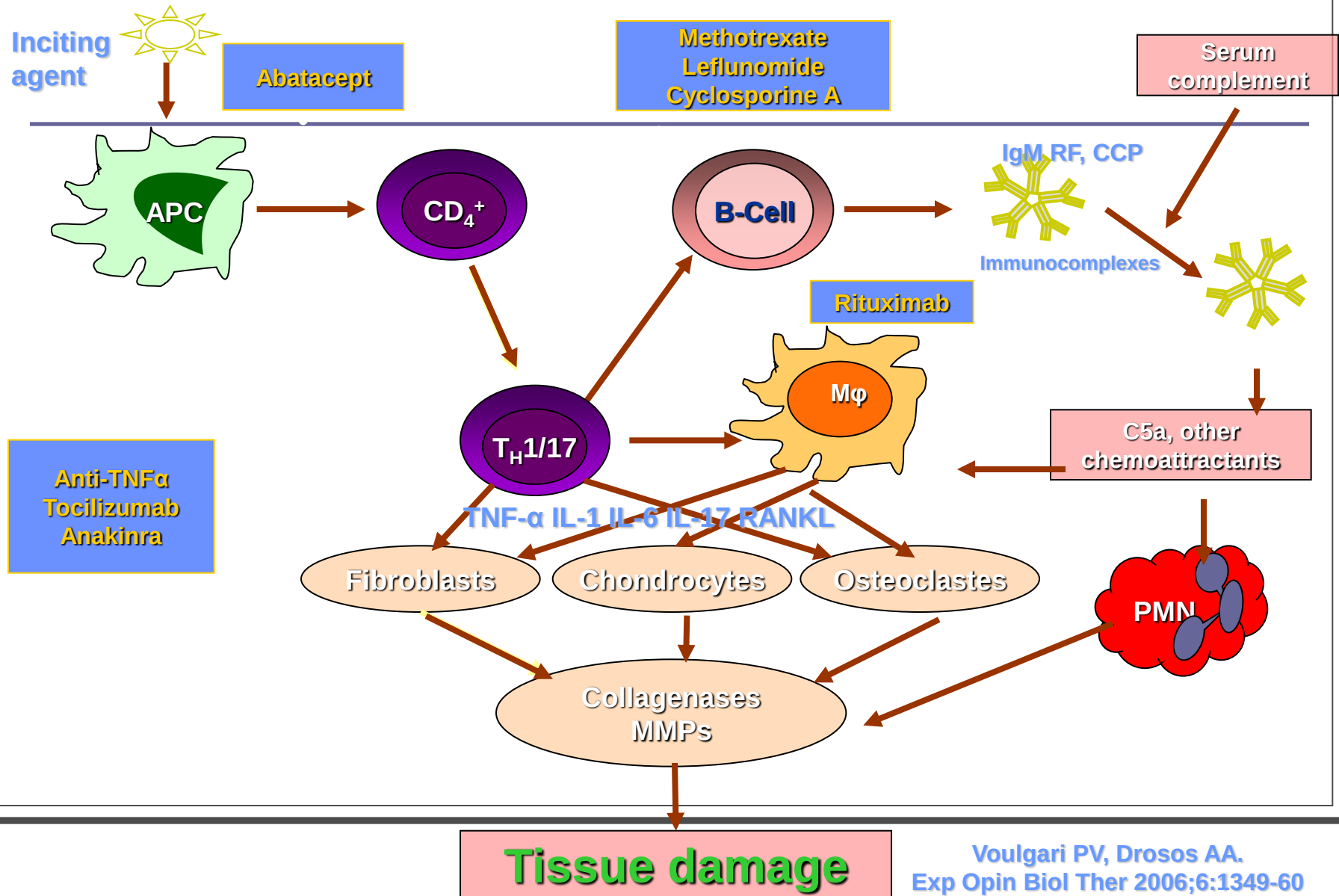
Καμία σύγκρουση συμφερόντων

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Η RA είναι η πιο κοινή μορφή των χρόνιων φλεγμονωδών αρθριτίδων
- Μπορεί να προκαλέσει λειτουργικό περιορισμό
 - αρχικά λόγω του πόνου
 - και σταδιακά λόγω των ανεπανόρθωτων βλαβών στις αρθρώσεις
- Εξω-αρθρικές εκδηλώσεις (πνευμονική προσβολή, ρευματοειδή οζίδια, οφθαλμική εμπλοκή, αγγειίτιδα, οστεοπόρωση, αμυλοείδωση)
- Διαδραματίζει επιζήμιο ρόλο στους μηχανισμούς της αθηροθρόμβωση

**Επιτακτική η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία
(EULAR & ACR συστάσεις)**

Pathophysiology of RA



Επιλογή Θεραπείας

- Η παθοφυσιολογία της PA δεν είναι πλήρως κατανοητή
- Είναι δύσκολο να προβλεφτεί ποιος παθογενετικός μηχανισμός (-οί) εμπλέκεται σε ένα δεδομένο ασθενή, τη δεδομένη χρονική στιγμή
- Δεν είναι απολύτως εφικτή η στοχευμένη παρέμβαση [επιλογή κατάλληλου φάρμακου]
- Βιοδείκτες πρόβλεψης της αποτελεσματικότητας γενικά απουσιάζουν
- Καμία κατηγορίας βιολογικών δεν υπήρξε τόσο αποτελεσματική , ώστε να αντικαταστήσει όλους τους άλλους

Παρουσίαση

- 1^{ου} περιστατικού ασθενούς με PA
- ανθεκτική στα συνθετικά DMRDs
- και χωρίς προηγούμενη λήψη anti-TNF

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 1^{ου} ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

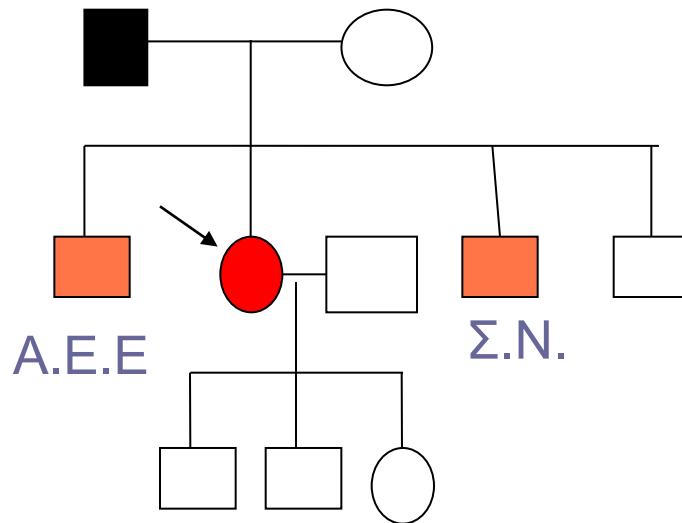
- Γυναίκα 62 ετών
- Διάγνωση: «οροθετική ρευματοειδής αρθρίτιδα»
- Από το 2006
- Τέθηκε στο εξωτερικό ιατρείο του ρευματολογικού τμήματος του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
- Έκτοτε σταθερή παρακολούθηση στο τμήμα μας

ΕΞΕΙΣ - ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Αγρότισσα και οικιακή ενασχόληση
- Καπνίστρια ½ pack per day δεν καταναλώνει αλκοόλ
- Δεν έχει αλλεργίες
- Εμμηνόπαυση σε ηλικία 49 ετών
- Ατομικό ιστορικό: ελεύθερο

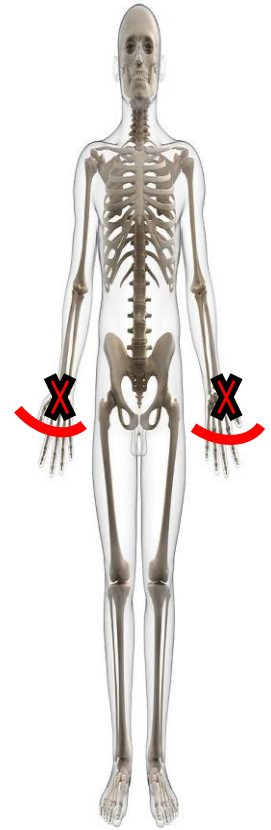
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 1^{ου} ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Οικογενειακό ιστορικό:



ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- ΑΠ: 115/75mmHg, θ: 36.7°C, ΒΣ: 54kg
- Αρθρίτιδα ΠΧΚ & 2^{ης} ,3^{ης} & 4^{ης} ΜΚΦ άμφω (από 3μήνο
- Αρθραλγίες γονάτων αγκώνων και ΠΔΚ
- Αναφερόμενη δεκατική πυρετική κίνηση από 2μήνου
- Ήπιο διφασικό Φαινόμενο Raynaud
- Χωρίς παθολογία από το αναπνευστικό σύστημα
- S1, S2 ρυθμικοί , ευκρινείς 2/6 συστολικό φύσημα



ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ – ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Γενική αίματος και βιοχημικός κ.φ.
- ΤΚΕ: 40mm/h, CRP: 28 (φ.τ. < 6)
- Ανοσολογικός: - RF θετικός 1:320
- ANA : αρνητικά
- anti-CCP: 198
- Πρόσφατος ιολογικός έλεγχος (Hbs ag, HCV) : Αρνητικός
- Α/φία θώρακος : εντός φυσιολογικών ορίων
- ΗΚΓ: SR

ΑΡΧΙΚΟΣ –ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- α/φία άκρων χεριών :
- έκδηλο οίδημα μαλακών μορίων, περιαρθρική οστεοπενία, και κυστικές βλάβες κυρίως στα οστάρια των καρπών
- α/φία άκρων ποδών, γονάτων και αγκώνων :
- Χωρίς ουσιώδη παθολογικά ευρήματα



ΑΡΧΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ-ΑΓΩΓΗ

- Αποφυγή βαριάς χειρονακτικής εργασίας
- Διακοπή καπνίσματος
- Χρήση απλών αναλγητικών
- Μικρή δόση κορτικοστεροειδών (Tabl Prezolon , 10mg/d)
- Λεφλουνομίδη (Arava 20 mg/d)
- Δυσανεξία στη MTX

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Δύο μήνες αργότερα παρουσιάζει:
- Κλινική και εργαστηριακή ύφεση
- (καμία επώδυνη ή οιδηματώδη άρθρωση TKE: 14, CRP:2)
- Έγινε μείωση των στεροειδών
- Προσθήκη υπόλιπιδαιμικής αγωγής (Chol 312, LDL :190)

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Οκτώ μήνες μετά (Ιανουάριος 2007)
- Παραμένει σε ύφεση (Λεφλουνομίδη & Πρεδνιζόνη 2 mg/)
- Νέο πρόβλημα : παροδικό ΑΕΕ
- CT εγκεφάλου: βλάβες συμβατές με μικρό ισχαιμικό έμφρακτο
- U/S καρδιάς: κ.φ. E F : 50%
- ANA:(-), Cardio(-), ANCA:(-), Cryo(-)
- Έναρξη κλοπιδογρέλης

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Μέχρι το τέλος του 2007
- Μικρές εξάρσεις
- Συνεχής χαμηλή ενεργότητα νόσου
- Αντιμετώπιση με περιστασιακή χρήση μικρών δόσεων στεροειδών
- Παραμονή στη θεραπεία με Λεφλουνομίδη 20 mg / d

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Σταδιακή επιδείνωση της νόσου παρά την προσθήκη κυκλοσπορίνης A και Υδροξυχλωροκίνης
- Σεπτέμβριος 2008, μεγάλη ενεργότητα της νόσου
- Κλινική και εργαστηριακή έξαρση
- α/α άκρων χεριών : επιχείλιες διαβρώσεις
- DAS 28 = 5,9

Συστάσεις EULAR για το 2013 για την αντιμετώπιση της ΡΑ με συνθετικούς και βιολογικούς DMARD



Θεραπείες δεύτερης γραμμής

8. Αν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτευχθεί με την πρώτη στρατηγική DMARD, επί **απουσίας πτωχών προγνωστικών παραγόντων**, θα πρέπει να εξετάζεται η αλλαγή σε κάποια άλλη στρατηγική με csDMARD. **Όταν υπάρχουν πτωχοί προγνωστικοί παράγοντες**, θα πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη ενός βιολογικού DMARD
9. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στη MTX και/ή σε άλλες στρατηγικές με csDMARD, με ή χωρίς γλυκοκορτικοειδή, θα πρέπει να ξεκινούν βιολογικοί DMARD (**αναστολείς TNF, abatacept ή tocilizumab, και σε ορισμένες περιστάσεις, rituximab**) μαζί με τη MTX

Συστάσεις EULAR για το 2013 για την αντιμετώπιση της RA με συνθετικούς και βιολογικούς DMARD

Θεραπείες δεύτερης γραμμής

Συστάσεις EULAR για το 2013

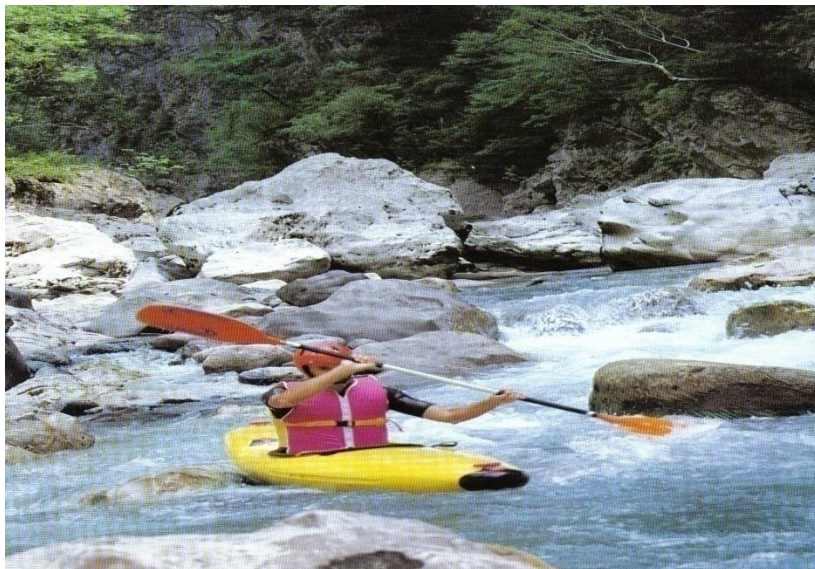
Οι παράγοντες που πιστεύεται ότι είναι προγνωστικοί της κακής έκβασης ανεξάρτητα είναι:

- a) Η παρουσία αυτοαντισωμάτων, δηλ. ρευματοειδούς παράγοντα και/ή ACPA ιδίως σε υψηλό επίπεδο
- b) Η υψηλή δραστηριότητα της νόσου όπως μετράται από σύνθετους δείκτες (DAS, DAS28, SDAI, CDAI), από τον αριθμό των οίδηματωδών αρθρώσεων ή από τους αντιδρώντες παράγοντες οξείας φάσης (CRP, TKE)
- c) Πρώιμη εμφάνιση διαβρώσεων

Οι παράγοντες αυτοί έχουν συγχωνευθεί πρόσφατα σε μοντέλα κινδύνου



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ



ΑΣΦΑΛΕΙΑ
ΚΟΣΤΟΣ

ΟΦΕΛΗ

Abatacept: a biologic immune modulator for rheumatoid arthritis

- Το abatacept σε συνδυασμό με MTX ή άλλα συνθετικά DMARDs
- Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό για τη θεραπεία της PA **χωρίς προηγούμενη χορήγηση anti-TNF**
- Σημαντική μείωση της ενεργότητας της νόσου μετά από 1 - έτος
- Ύφεση έως και 41% των ασθενών με πρώιμη PA που λάμβαναν συνδυασμό abatacept και MTX

Το abatacept προσφέρει σημαντική αποτελεσματικότητα και ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας , και μπορεί να προσφέρει σημαντικά οφέλη σε ασθενείς με PA

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Οκτώβριος 2008 : έναρξη Abatacept
- iv 10 mg/kg every 4 weeks after a loading dose given on days 1, 15 and 29
- Σαφής βελτίωση των σημείων και των συμπτωμάτων μετά από 3 μήνες συνεχούς χορήγησης
- DAS 28: 2,3

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Στο επόμενο διάστημα (2008 – 2014)
- Παρέμεινε γενικά σε ύφεση
- Χωρίς αξιόλογα προβλήματα

ΠΑΡΟΥΣΑ ΑΓΩΓΗ

- Abatacept (IV Orencia) **Συνολικά 58 εγχύσεις**
- Λεφλουνομίδη 20 mg/d
- Κλοπιδογρέλη (Plavix 75)
- Lopresor $\frac{1}{4}$ x 2
- Lipitor 20 x1

ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

- Με την παρούσα αγωγή [Abatacept & Λεφλουνομίδη]
- Είναι σε καλή γενική κατάσταση
- Με καλή ανοχή
- Λειτουργική όσον αφορά στις καθημερινές δραστηριότητες
- Η συμμόρφωση της στην αγωγή είναι άριστη

Παρουσίαση

- 2^{ου} περιστατικού ασθενούς με RA
- και αποτυχία στον συνδυασμό anti-TNF & DMARD

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 2^{ου} ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

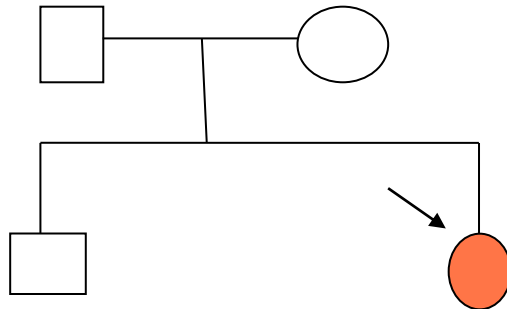
- Γυναίκα 45 ετών
- Διάγνωση: «νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα»
- Από το 1986
- Τέθηκε στο εξωτερικό ιατρείο του ρευματολογικού τμήματος του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
- Έκτοτε σταθερή παρακολούθηση στο τμήμα μας

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 2^{ου} ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Τότε μαθήτρια λυκείου , σήμερα νοσηλεύτρια
- Δεν καπνίζει, δεν καταναλώνει αλκοόλ
- Δεν έχει αλλεργίες
- Έμμηνος ρύση φυσιολογική
- Ατομικό ιστορικό: ελεύθερο

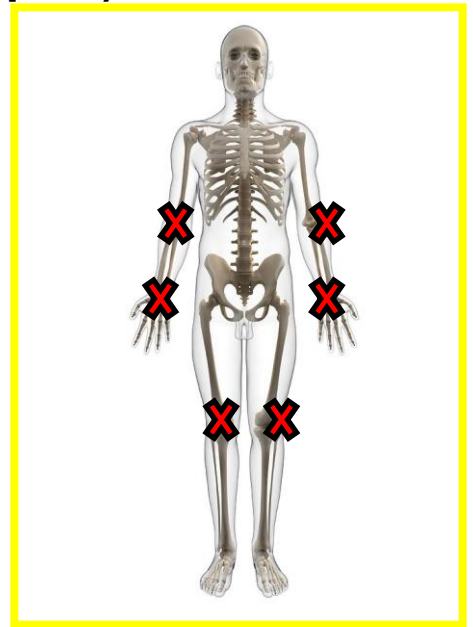
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 2^{ου} ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Οικογενειακό ιστορικό:



ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- ΑΠ: 100/65mmHg, θ: 36.7°C, ΒΣ: 58kg
- Συμμετρική πολυαρθρίτιδα μικρών και μεγάλων αρθρώσεων [ΜΚΦ, ΠΧΚ, αγκώνων, γονάτων και ΜΤΦ] (από 5μήνου)
- Έντονη ,μακράς διάρκειας πρωινή δυσκαμψία
- Χωρίς εξανθήματα, και άνευ προσβολή οφθαλμών
- Χωρίς φ.Raynaud ,
- Χωρίς παθολογία από το αναπνευστικό σύστημα
- S1, S2 ρυθμικοί , ευκρινείς και χωρίς φυσηήματα



ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ – ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Γενική αίματος: Hct: 31, WBC: 7200, PLT:230.000
- ΤΚΕ: 80mm/h και βιοχημικός χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Ανοσολογικός: - RF θετικός 1:160
- ANA : αρνητικά
- Ιολογικός έλεγχος (Hbs ag, HCV) : Αρνητικός
- Α/φία θώρακος : εντός φυσιολογικών ορίων
- ΗΚΓ: SR

ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- Ναπροξένη 250 x 3 και πενικιλλαμίνη 500 mg
- Ένα έτος αργότερα έλαβε Υδροξυχλωροκίνη & Ridaura
- Με πολύ καλή ανταπόκριση – Ύφεση νόσου
- Το 1988 **διέκοψε αυτοβούλως** την φαρμακευτική αγωγή (περιστασιακή λήψη ΜΣΑΦ)

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- **Λίγους μήνες μετά προσήλθε εκτάκτως λόγω έξαρσης της νόσου**
- **Επανεναρξη Υδροχλωροκίνης και επί συμπτωμάτων ΜΣΑΦ**
- **Καλή ανταπόκριση , χωρίς αντικειμενικά συμπτώματα**
- **Εργαστηριακή ύφεση**
- **Καλή λειτουργική κατάσταση**

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Αρχές του 1993 ολοκληρώθηκε επιτυχώς η πρώτη της κύηση
- Λίγους μήνες μετά παρουσίασε μεγάλη έξαρση της νόσου
- Αρθρίτιδα κυρίως μικρών αρθρώσεων και μεγάλης διάρκειας πρωινή δυσκαμψία [ΤΚΕ: 60]
- Έναρξη Μεθοτρεξάτης 12,5 mg/w και Μεθυλπρεδνιζολόνης 8 mg/d
- Βελτιστοποίηση της δόσης στα 15 mg/d και προσθήκη Κυκλοσπορίνης Α 200 mg/d το ίδιο έτος

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Σταθερή κατάσταση μέχρι το τέλος του 2004
- Μικρές εξάρσεις κατά το διάστημα αυτό οι οποίες αντιμετωπιζόντουσαν με μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών
- Έκτοτε : συνεχής και μεγάλη ενεργότητα νόσου [DAS 28 : 6,2]
- Παρά τη περαιτέρω βελτιστοποίηση της Μεθοτρεξάτης [20 mg/w] και την παράλληλη λήψη Μεθυλπρεδνιζολόνης 8 mg/d
- Η Κυκλοσπορίνη Α διεκόπη [ανεπιθύμητες δράσεις]

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Έναρξη anti TNF [Inj Adalimumab 40, 1 ένεση κάθε 14 ημέρες]
- Καλή ανταπόκριση και ανοχή
- Μείωση της πρωινής δυσκαμψίας
- Σταδιακή μείωση των στεροειδών

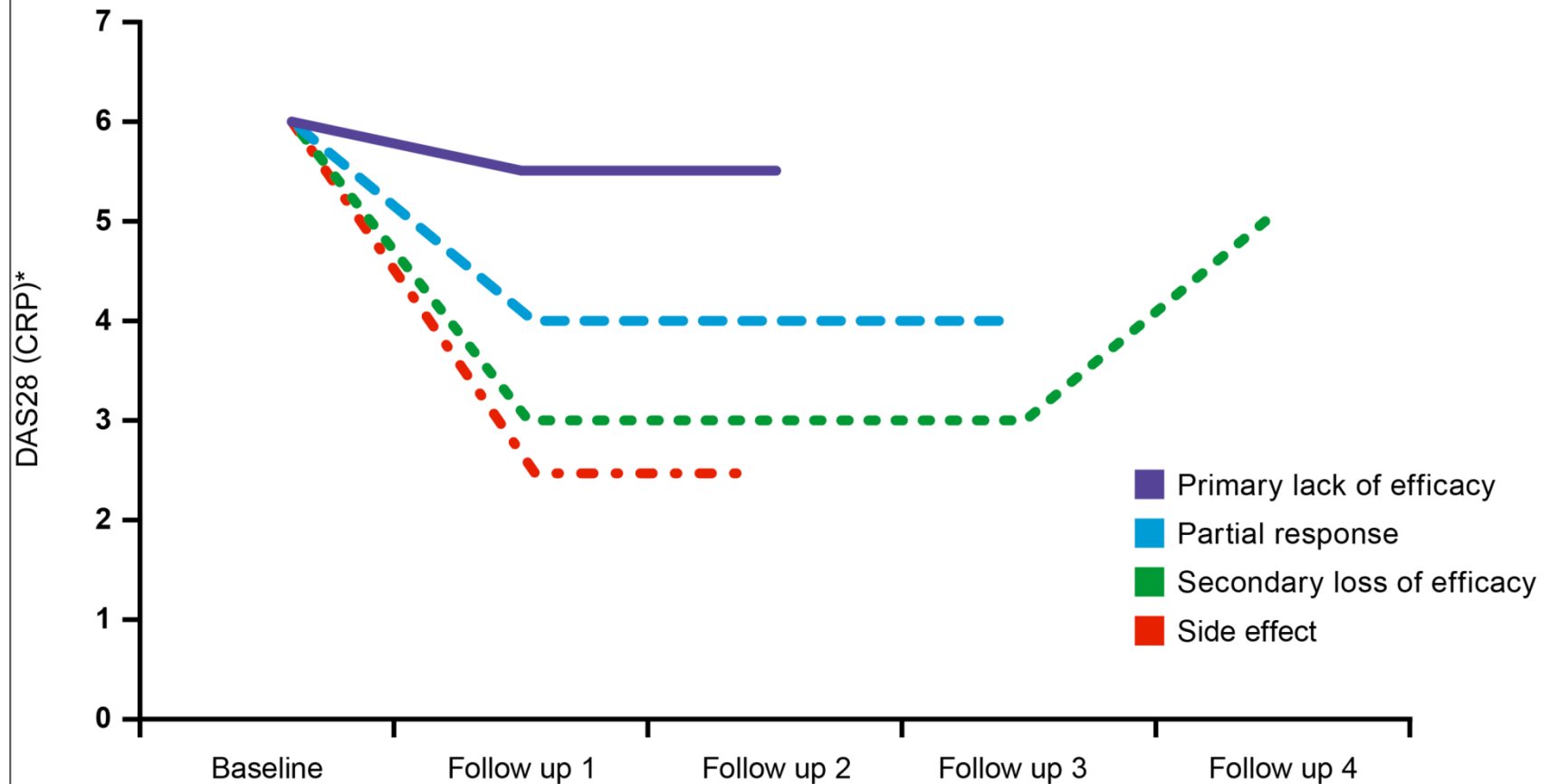
ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Τα 4 επόμενα χρόνια η ασθενής λάμβανε:
- Inj Humira 40 1 ένεση κάθε / 14 d
- Tb Methotrexate 15 mg / w
- Tb Filicine 5 mg / w
- Περιστασιακή λήψη μικρής δόσης Κορτικοστεροειδών και αναλγητικών
- Vit D3 & Ca++

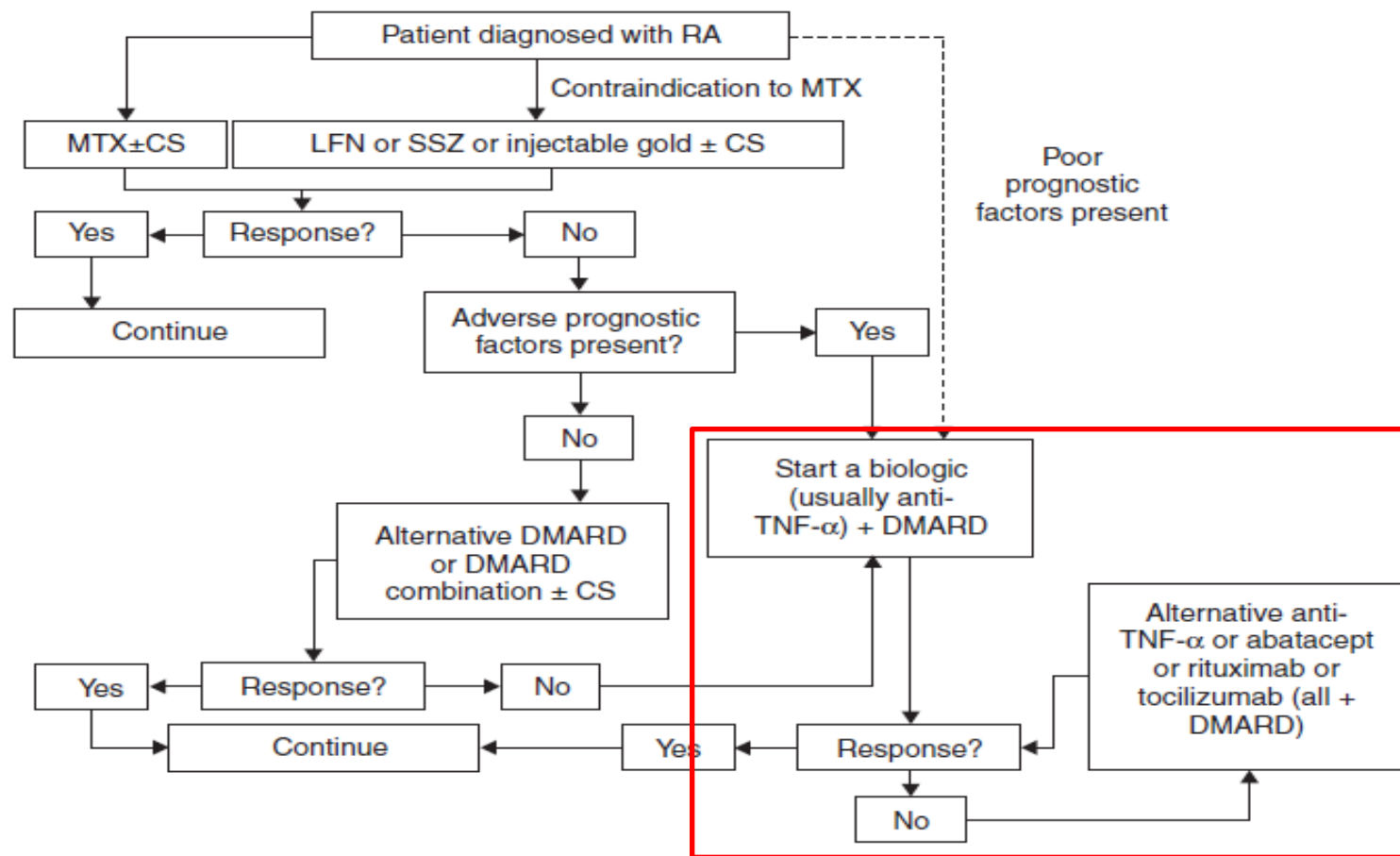
ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Από το 2004 έως τις αρχές του 2009 παρουσιάζει:
- Πολλαπλές εξάρσεις
- Χαμηλή έως μέτρια ενεργότητα της νόσου
- Δυο σοβαρές λοιμώξεις αναπνευστικού
- Κακή γενικά ποιότητα ζωής

Inadequate response to anti-TNF can be due to one of four possible scenarios



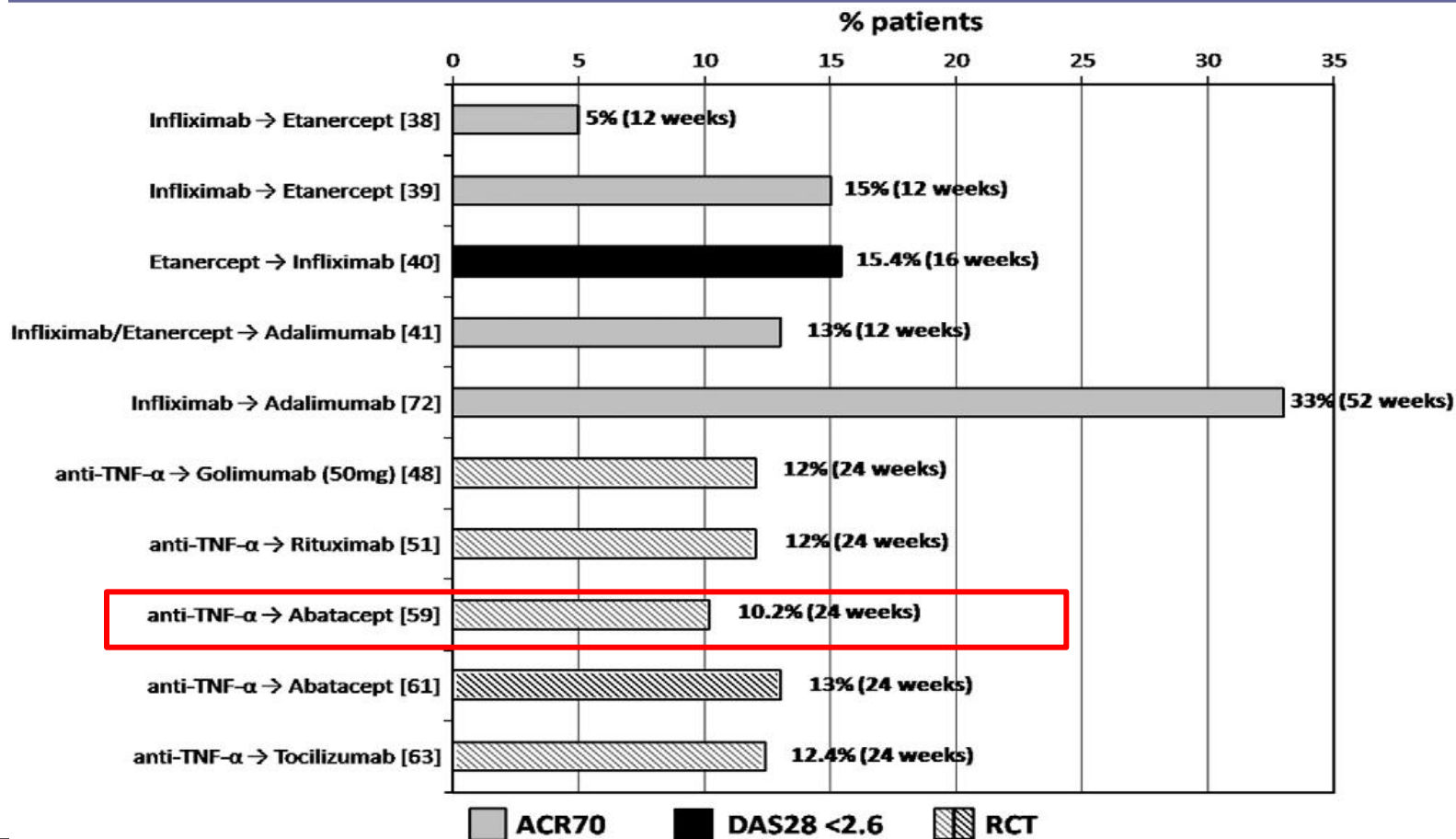
Θεραπευτικός αλγόριθμος της RA



Treatment options after first anti-TNF- α failure

- 1. Optimize MTX/DMARDs
- 2. Optimize anti-TNF- α dose/frequency
- 3. Discontinue TNF- α blocker, treat with synthetic DMARDs only
- 4. Add another biologic (not recommended)
- 5. Switch to another TNF- α blocker
- 6. Switch to another category of biologics

Ανταπόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς με ΡΑ που έχουν αποτύχει σε ένα τουλάχιστον anti TNF-α



Επιλογή Θεραπείας...

- Δεν υπάρχουν ειδικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την επιλογή της δεύτερης γραμμής βιολογικού παράγοντα μετά την αποτυχία του πρώτου anti TNF -α
- Η επιλογή θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του κάθε ασθενή
 - Συννοσηρότητα
 - Συμμόρφωση
 - Προτίμηση
 - Κόστος



ANTIMETΩΠΙΣΗ

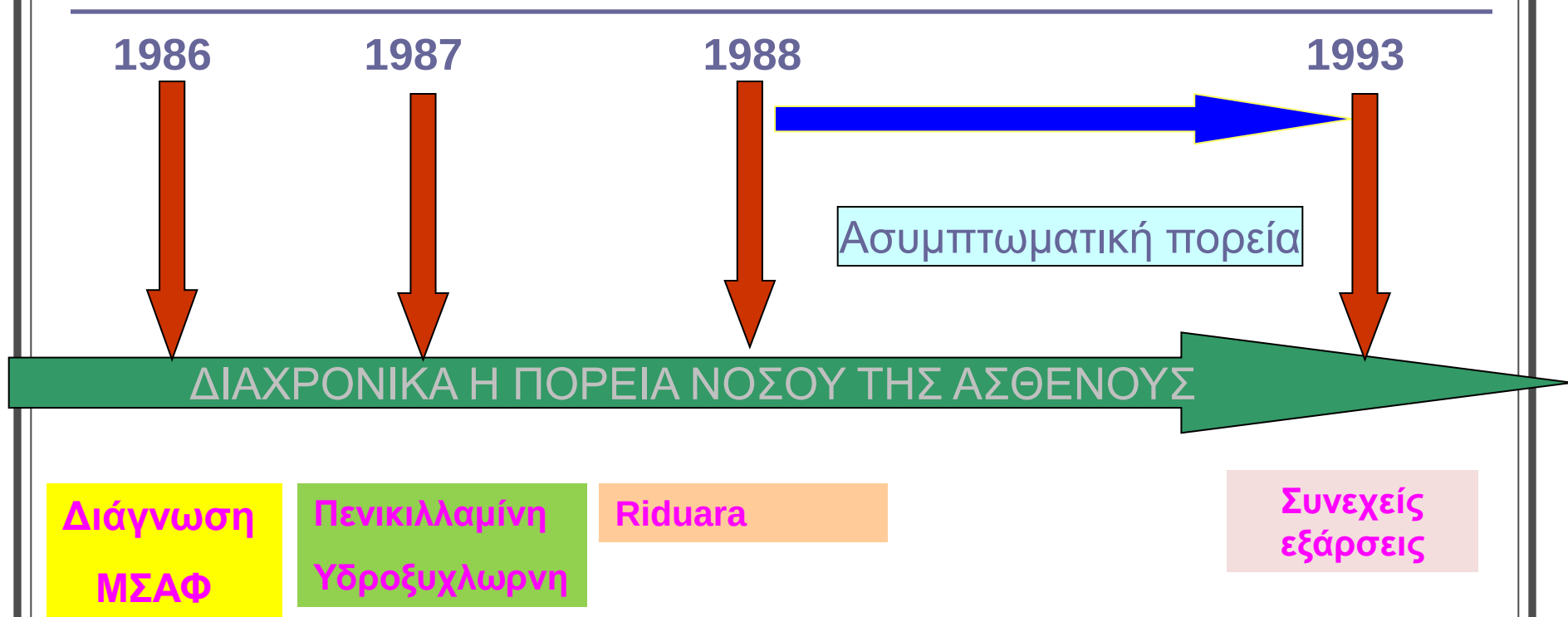
Treatment options



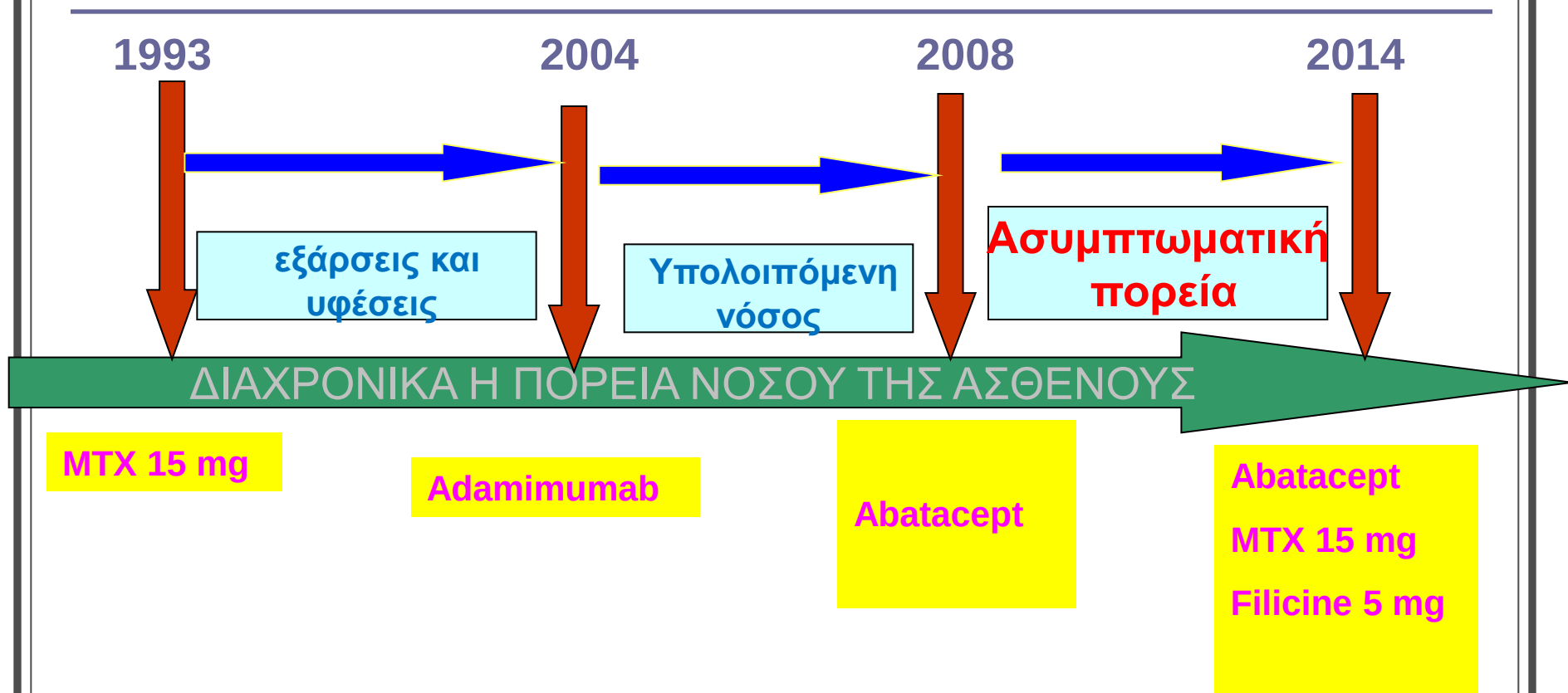
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- **Αναπροσαρμογή της θεραπείας**
- **Διακοπή του Adalimumab**
- **Έναρξη Abatacept**
- **iv 10 mg/kg every 4 weeks after a loading dose given on days 1, 15 and 29**
- **Σαφής βελτίωση των σημείων και των συμπτωμάτων μετά από 5 μήνες συνεχή χορήγηση**
- **DAS 28: 2,2**

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΝΟΣΟΥ



ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΝΟΣΟΥ



ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

- Με την παρούσα αγωγή [Abatacept & MTX 15 mg/w]
- Είναι σε καλή γενική κατάσταση
- Με καλή ανοχή
- Λειτουργική
- Εργάζεται κανονικά
- Εξακολουθεί να παρακολουθείται στο τμήμα μας

Experience of abatacept administration in rheumatoid arthritis patients

**Rheumatology Clinic
Medical School
University Hospital of Ioannina**

Demographic characteristics

26 patients

Sex:	
Female <i>N</i> (%)	21 (80.8)
Male <i>N</i> (%)	5 (19.2)
Age (years) (mean ± SD)	62.8 ± 15.3
Disease duration (years) (mean ± SD)	18.5 ± 10.8
Extraarticular manifestations <i>N</i> (%)	11 (42.3)
Rheumatoid nodules <i>N</i> (%)	1 (3.8)
IgM RF(+) <i>N</i> (%)	13 (50)
Anti-CCP (+) <i>N</i> (%)	13 (50)
Smoking status: current smokers	6 (23.1)
never smokers	20 (76.9)
Weight (kg)	69.4 ± 16.5

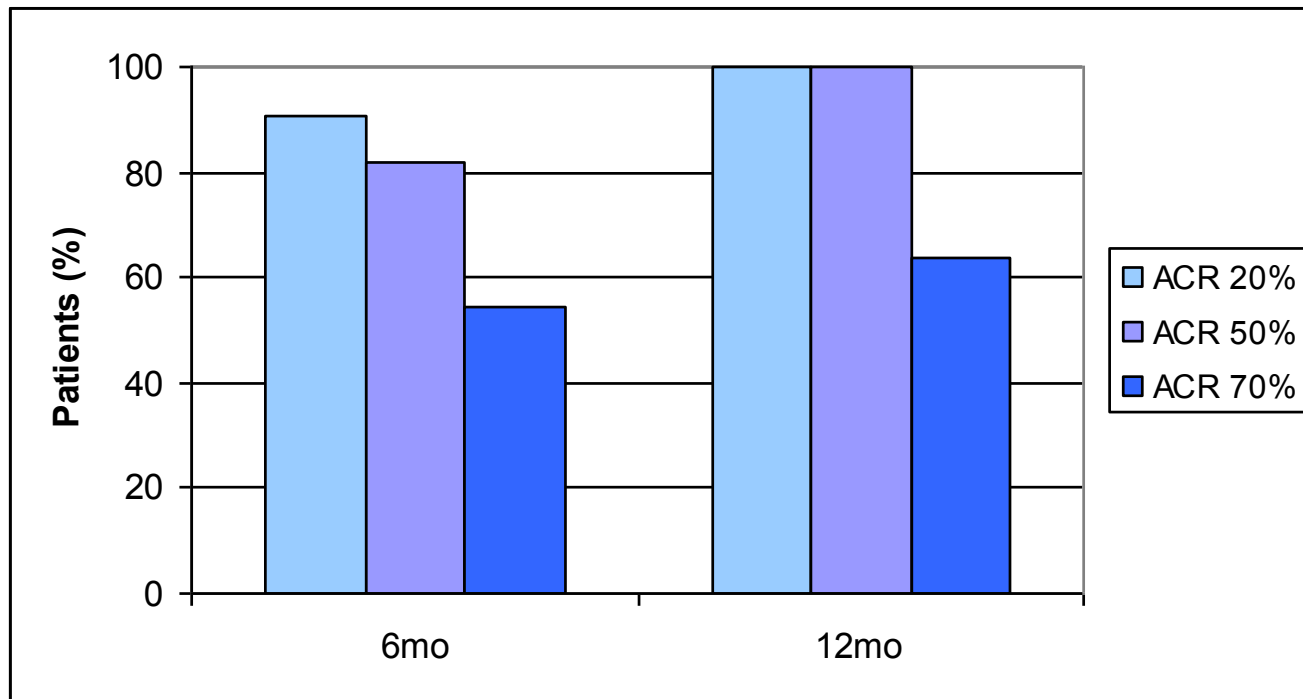
Previous use of DMARDs & biologic agents

Pts with RA refractory to at least 2 DMARDs <i>N</i> (%)	22 (84.6)
Mean number of DMARDs prior used per patient	2.8 ± 1.5
Pts with no prior use of a biologic agent (naïve) <i>N</i> (%)	9 (34.6)
Pts with prior use of a biologic agent <i>N</i> (%)	17 (65.4)
Mean number of biologic agents prior used per patient	1.4 ± 0.7
Total number of biologic agents prior used	24
- Anti-TNF	22
- Other class of biologic agent (rituximab)	2

Reason for discontinuation of previous biologic agents

Reason for discontinuation	Anti-TNF α	Other biologic agent (Rituximab)
Inefficacy	12	2
Infusion reaction	4	
Other adverse event	6	
Total	22	2

Response to treatment according to ACR response criteria



Percentage of response are calculated on the basis of 11 patients presented at entry.

Response to treatment according to EULAR DAS-28 response criteria

	6mo	12mo	24mo	36mo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Remission (DAS-28 < 2.6)	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (7.1)	3 (37.5)
Low disease activity (2.6 ≤ DAS-28 < 3.2)	3 (11.5)	6 (23.1)	5 (35.7)	2 (25)
Moderate disease activity (3.2 ≤ DAS-28 ≤ 5.1)	14 (53.8)	14 (53.8)	7 (50)	3 (37.5)
High disease activity (DAS-28 > 5.1)	7 (26.9)	4 (15.4)	1 (7.1)	0 (0)
Total N of patients estimated	26	26	14	8

Abatacept & adverse events

- ✓ **No deaths**
- ✓ **No infusion reactions**
- ✓ **4 serious adverse events demanding discontinuation from therapy**
- ✓ **17 (65.4%) pts developed mild to moderate adverse events**

Συμπεράσματα

- Το Abatacept είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική επιλογή στη RA
- Μπορεί να χορηγηθεί ως πρώτη γραμμή θεραπείας μετά από αποτυχία των συνθετικών DMARDs
- Μπορεί να χορηγηθεί μετά από αποτυχία cDMARDs + anti-TNF- α

Σε κάθε περίπτωση η βέλτιστη θεραπευτική επιλογή θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στον κάθε ασθενή



Ευχαριστώ