

Ανθεκτικές μορφές Ουρικής Αρθρίτιδας:

Η θέση των βιολογικών παραγόντων

Γεώργιος Βοσβοτέκας

Υπεύθυνος Ρευματολογικού Τμήματος

Β' Παθολογικής Κλινικής

Γενικής Κλινικής **EUROMEDICA** *Θεσσαλονίκη*

«Μία εικόνα, χίλιες λέξεις»

Κινεζικό ρητό









Source: McPhee SJ, Papadakis MA: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2011, 50th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



















Τι λέει το **08-011**
Θεραπευτικό Πρωτόκολλο
Ουρικής Αρθρίτιδας 1 –
θεραπεία κρίσεων της ΕΡΕ

08-011 Θεραπευτικό Πρωτόκολλο Ουρικής Αρθρίτιδας 1

08-011. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ 1 - ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΡΙΣΕΩΝ

A. Η ουρική νόσος είναι μια συχνή πάθηση που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στις αρθρώσεις και στους εξωαρθρικούς ιστούς. Η μεταβολική διαταραχή στην οποία οφείλεται είναι η υπερουριχαιμία (αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό $>6,7 \text{ mg/dl}$). Εκφράζεται κυρίως ως:

1. Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία

2. Ουρική αρθρίτιδα που διακρίνεται σε:

- Οξεία ουρική αρθρίτιδα
- Νόσος των μεσοδαστηρίων των κρίσεων
- Χρόνια τοφώδη αρθρίτιδα
- Επιδόση νόσου
- Νεφροπάθεια
- Ουρική νεφροπάθεια

Η διάγνωση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας γίνεται με βάση το ιστορικό και την κλινική εικόνα και δεν είναι απαραίτητη η ανεύρεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στο μικροσκόπιο πολωμένου φωτός στο αρθρικό υγρό ή στο αναρροφηθέν δείγμα τόφου.

Γ. Η θεραπεία της ουρικής νόσου δεν ταυτίζεται με τη θεραπεία της υπερουριχαιμίας και αντιστρόφως. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου συνίσταται σε:

I. Μη φαρμακευτική αγωγή

- Δίαιτα και αλλαγή τρόπου ζωής
- Αντιμετώπιση πιθανών πρωτοπαθών αιτιών
- Αντιμετώπιση των επιπλοκών

A. Σε ήπιας - μέσης βαρύτητας ποσοστά της κρίσης οξείας ουρικής αρθρίτιδας (1-4 μεγάλες αρθρώσεις ή 1 έως 2 μεγάλες αρθρώσεις, συστήνεται μονοθεραπεία με:

1. ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα)
Άμεση χορήγηση οποιουδήποτε ΜΣΑΦ σε πλήρη δόση μέχρι την υποχώρηση της κρίσης (συνήθως μέχρι 8 ημέρες).

Α1. Επί αντένδειξης ή δυσανεξίας στα ΜΣΑΦ μπορεί να χορηγηθούν:

1. ΚΟΡΤΙΚΟΙΔΗ

- από του στόματος πρεδνιζολόνη $0,5 \text{ mg/kg/24ωρο}$ (ή ισοδύναμο μεθυλπρεδνιζολόνης) για 5-10 μέρες σε πλήρη δόση και κατόπιν διακοπή ή για 2-5 μέρες σε πλήρη δόση και μετά σταδιακή μείωση-διακοπή σε 7-10 μέρες
- ενδομυϊκά βηταμεθαζόνη ή δεξαμεθαζόνη
- χορήγηση πρεδνιζολόνης (ή μεθυλπρεδνιζολόνης) ενδοαρθρική χορήγηση βηταμεθαζόνης
- Για 1-2 μεγάλες αρθρώσεις εξετάζεται η ενδοαρθρική χορήγηση βηταμεθαζόνης (αντενδείκνυται επί υποψίας σηπτικής αρθρίτιδας)

βία μεθυλπρεδνιζολόνη (σε αρχική δόση $0,5-2 \text{ mg/kg}$) για 3-5 μέρες και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες και την ACHT 25-40 IU υποδόρια (και επανάληψη αναλόγως των

κίνη τις τελευταίες 14 μέρες, έναρξη με δόση φόρτισης 1 mg 3 ώρες και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες και την μετά 12 ώρες δόση προφύλαξης ($0,5 \text{ mg} \times 1 \times 2/24 \text{ ωρο}$)

απάντησης με τα παραπάνω θεραπευτικά μέσα (δηλαδή 0% τις πρώτες 24 ώρες ή λιγότερο από 50% μετά τις 24 ώρες) συστήνεται η αλλαγή του επιλεγέντος θεραπευτικού

κορτικοειδούς των παραπάνω ή > 2 μεγάλων κορτικοειδών

gi N, et al. 2012 American College of systematic nonpharmacologic and Arthritis Care Res (Hoboken)

, et al. 2012 American College of py and antiinflammatory prophylaxis 57-61.

P, et al. EULAR evidence based of the Standing Committee for heum Dis 2006;65:1301-11.

et al. EULAR evidence based of the EULAR Standing (SISIT). Ann Rheum Dis

ish Society for e for the Management of

08-011 Θεραπευτικό Πρωτόκολλο Ουρικής Αρθρίτιδας 1

08-011. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ 1 - ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΡΙΣΕΩΝ

Α. Η ουρική νόσος είναι μια συχνή πάθηση που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου στις αρθρώσεις και στους εξωαρθρικούς ιστούς. Η μεταβολική διαταραχή στην οποία οφείλεται είναι η υπερουριχαιμία (αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό $>6,7 \text{ mg/dl}$). Εκφράζεται κυρίως ως:

1. Λοιμψωματική ουρουρική αιμία

2. Οξεία ουρική αρθρίτιδα που διακρίνεται σε:

α. Οξεία ουρική αρθρίτιδα

β. Χρόνια ουρική αρθρίτιδα

Α. Σε ήπιας - μέσης βαρύτητας πόνο και προσβολή σε 1 έως 4 μικρές αρθρώσεις ή 1 έως 2 μεγάλες αρθρώσεις, συστήνεται μονοθεραπεία με:

1. ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα)

Άμεση χορήγηση οποιουδήποτε ΜΣΑΦ σε πλήρη δόση μέχρι την υποχώρηση της κρίσης (συνήθως μέχρι 8 ημέρες).

Α1. Επί αντένδειξης ή δυσανεξίας στα ΜΣΑΦ μπορεί να χορηγηθούν:

1. ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

2. ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ

Αν ο ασθενής δεν παίρνει κολχικίνη τις τελευταίες 14 μέρες, έναρξη με δόση φόρτισης 1 mg και κατόπιν 0,5mg μετά από 2-3 ώρες και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες και την ανοχή του φαρμάκου. Ακολούθως χορηγούνται 0,5mg x 1 ή x 2/24ωρο).

1. ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

- από του στόματος predνιζολόνη $0,5 \text{ mg/kg/24ωρο}$ (ή ισοδύναμο μεθυλπρεδνιζολόνη) για 5-10 μέρες σε πλήρη δόση και κατόπιν διακοπή ή για 2-5 μέρες σε πλήρη δόση και μετά σταδιακή μείωση-διακοπή σε 7-10 μέρες
- ενδομυϊκά βηταμεθαζόνη ή δεξαμεθαζόνη
- χορήγηση predνιζολόνης (ή μεθυλπρεδνιζολόνης) ενδοαρθρική χορήγηση βηταμεθαζόνης
- Για 1-2 μεγάλες αρθρώσεις εξετάζεται η ενδοαρθρική χορήγηση βηταμεθαζόνης (αντενδείκνυται επί υποψίας σηπτικής αρθρίτιδας)

βία μεθυλπρεδνιζολόνη (σε αρχική δόση $0,5-2 \text{ mg/kg}$) για 3-5 μέρες και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες και την ανοχή του φαρμάκου. Ακολούθως χορηγούνται 0,5mg x 1 ή x 2/24ωρο).

Α1. Επί αντένδειξης ή δυσανεξίας στα ΜΣΑΦ μπορεί να χορηγηθούν:

1. ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

2. ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ

Αν ο ασθενής δεν παίρνει κολχικίνη τις τελευταίες 14 μέρες, έναρξη με δόση φόρτισης 1 mg και κατόπιν 0,5mg μετά από 2-3 ώρες και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες και την ανοχή του φαρμάκου. Ακολούθως χορηγούνται 0,5mg x 1 ή x 2/24ωρο).

Α1. Επί αντένδειξης ή δυσανεξίας στα ΜΣΑΦ μπορεί να χορηγηθούν:

1. ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

2. ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ

κίνη τις τελευταίες 14 μέρες, έχασε με δόση φόρτισης 1 mg 3 ώρες και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες και την μετά 12 ώρες δόση προφύλαξης (0,5mg x 1 ή x 2/24ωρο).

κίνη τις τελευταίες 14 μέρες, έναρξη με δόση φόρτισης 1 mg
3 ώρες και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες και την
μετά 12 ώρες δόση προφύλαξης (0,5mg x 1 ή x 2/24ωρο)
v). απάντησης με τα παρακάτω:

απάντησης με τα παραπάνω θεραπευτικά μέσα (δηλαδή 0% τις πρώτες 24 ώρες ή λιγότερο από 5%).

απάντησης με τα παραπάνω θεραπευτικά μέσα (δηλαδή 0% τις πρώτες 24 ώρες ή λιγότερο από 5%).

Σε βαριές μορφές ανθεκτικής στη θεραπεία χρόνιας τοφώδους ουρικής αρθρίτιδας και εφόσον έχουν ακολουθηθεί πιστά οι οδηγίες για τα φάρμακα πρώτης γραμμής και αντιυπερουριχαιμικής θεραπείας μπορεί να χορηγηθούν φάρμακα δεύτερης γραμμής:

2. CANAKINUMAB 150mg εφάπαξ ΥΔ

Εφόσον έχουν προηγηθεί τουλάχιστον 3 επεισόδια ανθεκτικών κρίσεων το προηγούμενο έτος. Δυνατή η επανάληψη σε 12 εβδομάδες. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην

Ψη σε 3 εβδομάδες. Σε ασθενείς

1. ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

- 1. ΚΟΡΤΙΚΟΙΔΗ**
- από του στόματος πρεδνιζολόνη 0,5mg/kg/24ωρο (ή ισοδύναμο μεθυλπρεδνιζολόνης) για 5-10 μέρες σε πλήρη δόση και κατόπιν διακοπή ή για 2-5 μέρες σε πλήρη δόση και μετά σταδιακή μείωση-διακοπή σε 7-10 μέρες
 - ενδομυϊκή βηταμεθαζόνη ή δεξαμεθαζόνη ακολουθούμενη από του στόματος χορήγηση πρεδνιζολόνης (ή μεθυλπρεδνιζολόνης)
 - για 1-2 μεγάλες αρθρώσεις εξετάζεται η ενδοαρθρική χορήγηση βηταμεθαζόνης (αντενδείκνυται επί υποψίας σηπτικής αρθρίτιδας)

Systematic nonpharmacologic and pharmacologic prophylaxis for preventing upper respiratory tract infections in healthy children. *2012 American College of Physicians and American Academy of Pediatrics*. *Ann Intern Med*. 2012;156:101-109.

P, et al. EULAR evidence based of the Standing Committee for rheum Dis 2006;65:1301-11.

et al. EULAR evidence based
e of the EULAR Standing
CISIT). Ann Rheum Dis

British Society for
Guidelines for the Management of

- ➡ Επεισόδια **απρόκλητης φλεγμονής**
- ➡ Υπερβολική ή/και παρατεταμένη ενεργοποίηση των μηχανισμών της **φυσικής ανοσίας**
- ➡ Προκαλούνται συχνά από **γονιδιακές βλάβες** παραγόντων της φυσικής ανοσίας
- ➡ Στις γενετικές βλάβες μπορεί να επικάθονται και **περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Σήμερα ως αυτοφλεγμονώδη θεωρούνται τα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αυτόματα επεισόδια φλεγμονής χωρίς **Χαρακτηριστικά των αυτοφλεγμονωδών Νοσημάτων**

Το κοινό μοριακό υπόβαθρο αυτών των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων

φαίνεται να είναι ο κομβικός ρόλος της IL-1β

Table 1. Clinical Classification of Selected Autoinflammatory Diseases		
Disease	Gene (Protein)	Proposed Mechanism ^a
Hereditary Recurrent Fevers		
Familial Mediterranean fever (FMF)	<i>MEFV</i> (pyrin)	Increased inflammasome activation
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> (TNFR1)	Protein misfolding
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> (mevalonate kinase)	Increased inflammasome activation
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Idiopathic Febrile Syndromes		
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)	Complex	Unknown
Adult-onset Still's disease	Complex	Unknown
Schnitzler syndrome	Sporadic?	Increased inflammasome activation
Pyogenic Disorders		
Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)	<i>PSTPIP1/CD2BP1</i> (PSTPIP1/CD2BP1)	Abnormal PSTPIP1 binding to pyrin causing increased IL-1β activation
Granulomatous Diseases		
Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy (Blau syndrome)	<i>NOD2/CARD15</i> (NOD2/CARD15)	NF-κB activation disorder
Crohn's disease	Complex (<i>NOD2</i> , <i>ATG16L1</i> , <i>IRGM</i>)	NF-κB activation disorder
Autoinflammatory Disorders of Skin and Bone		
Deficiency in IL-1 receptor antagonist (DIRA)	<i>IL1RN</i> (IL-1Ra)	Absence of negative regulator of IL-1α and IL-1β
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> (Lipin-2)	Unknown
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)	Complex	Unknown
Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO)	Complex	Unknown
Metabolic Disorders		
Gout (monosodium urate deposition)	Complex (<i>SLC2A9/GLUT9</i> , <i>ABCG2</i>)	Crystal-induced inflammasome activation
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate deposition)	Complex	Crystal-induced inflammasome activation
Type 2 diabetes mellitus	Complex	Hyperglycemia-induced inflammasome activation
Complement Disorders		
Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)	<i>CFH</i> (complement factor H), <i>MCP</i> (CD46), <i>CFI</i> (complement factor I), <i>CFB</i> (complement factor B)	Abnormal regulation of C3b
Age-related macular degeneration	Complex, <i>CFH</i>	Impaired inactivation of C3b
Vasculitis		
Behçet's disease	Complex	Unknown
Macrophage Activation Syndromes		
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	<i>UNC13D</i> (Munc13-4), <i>PRF1</i> (perforin 1), <i>STX11</i> (syntaxin 11)	Impaired efficacy of cytotoxic T lymphocytes with compensatory macrophage activation
Secondary HLH	Complex	Unknown
Storage Diseases		
Gaucher's disease	<i>GBA</i> (acid β-glucosidase)	Unknown
Atherosclerosis?	Complex	Unknown
Fibrosing Diseases		
Asbestosis/silicosis	Complex	Particle-induced inflammasome activation

αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

Disease	Gene (Protein)	Proposed Mechanism*
Hereditary Recurrent Fevers		
Familial Mediterranean fever (FMF)	MEFV (pyrin)	Increased inflammasome activation
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	TNFRSF1A (TNFR1)	Protein misfolding
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	MVK (mevalonate kinase)	Increased inflammasome activation
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	NLRP3/CIAS1 (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Muckle-Wells syndrome (MWS)	NLRP3/CIAS1 (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	NLRP3/CIAS1 (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Idiopathic Febrile Syndromes		
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)		
Adult-onset Still's disease		
Schnitzler syndrome		
Pyogenic Disorders		
Pyogenic arthritis and acne (PAPA)		
Granulomatovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (GAPHO)		
Chronic granulomatous disease		
Crohn's disease		
Autoimmune diseases		
Metabolic Disorders		
Gout (monosodium urate deposition)		
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate deposition)		
Type 2 diabetes mellitus		
Complement Disorders		
Age-related macular degeneration		
Behçet's disease		
Macrophage activation syndrome (MAS)		
Familial hemophagocytosis (HLH)		
Secondary HLH		
Storage Diseases		
Gaucher's disease		
Atherosclerosis?		
Fibrosing Diseases		
Asbestosis/silicosis		

Κρύσταλλοι Ουρικού Μονονατρίου



Φλεγμονόσωμα

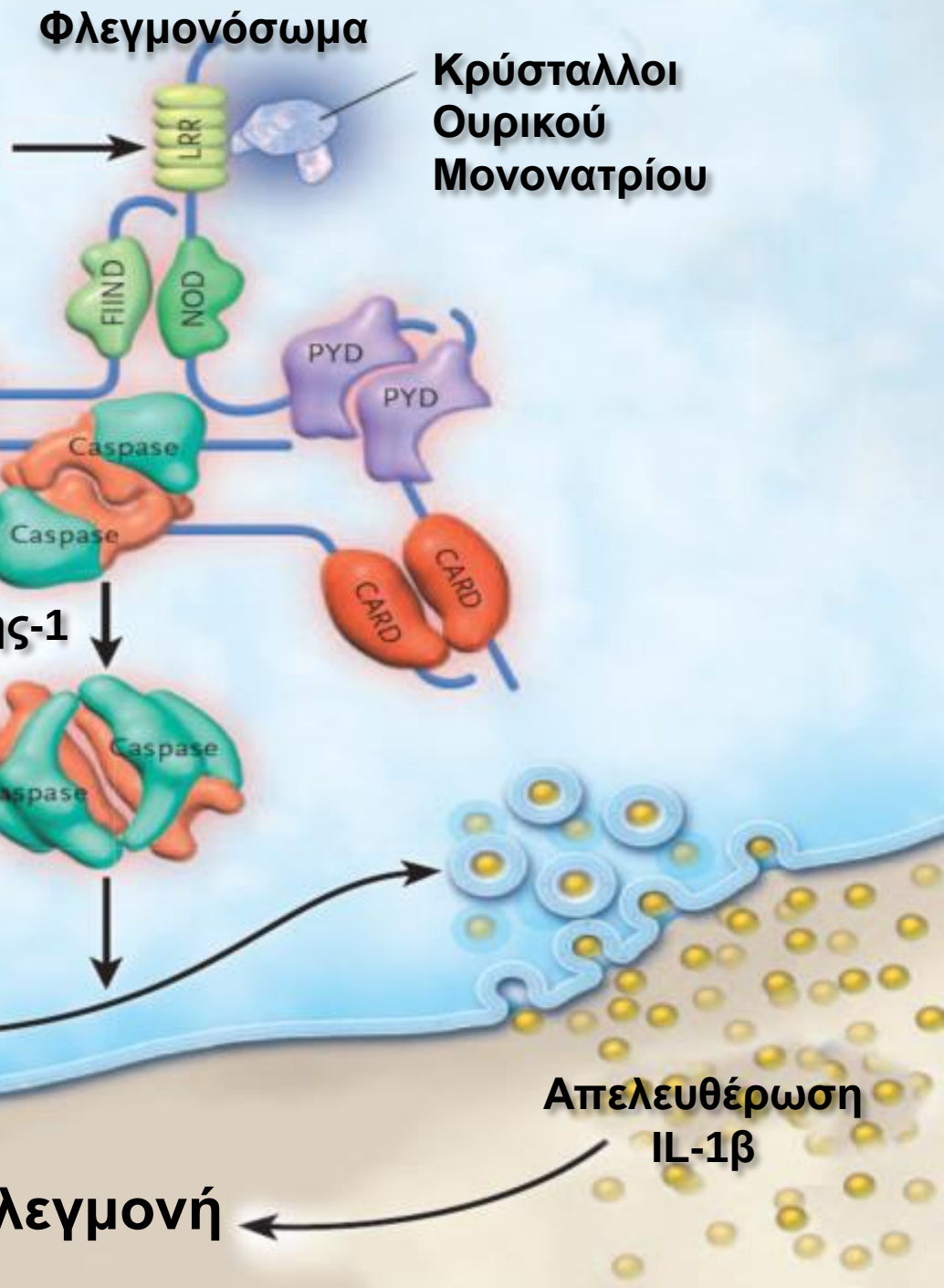
Κρύσταλλοι
Ουρικού
Μονονατρίου

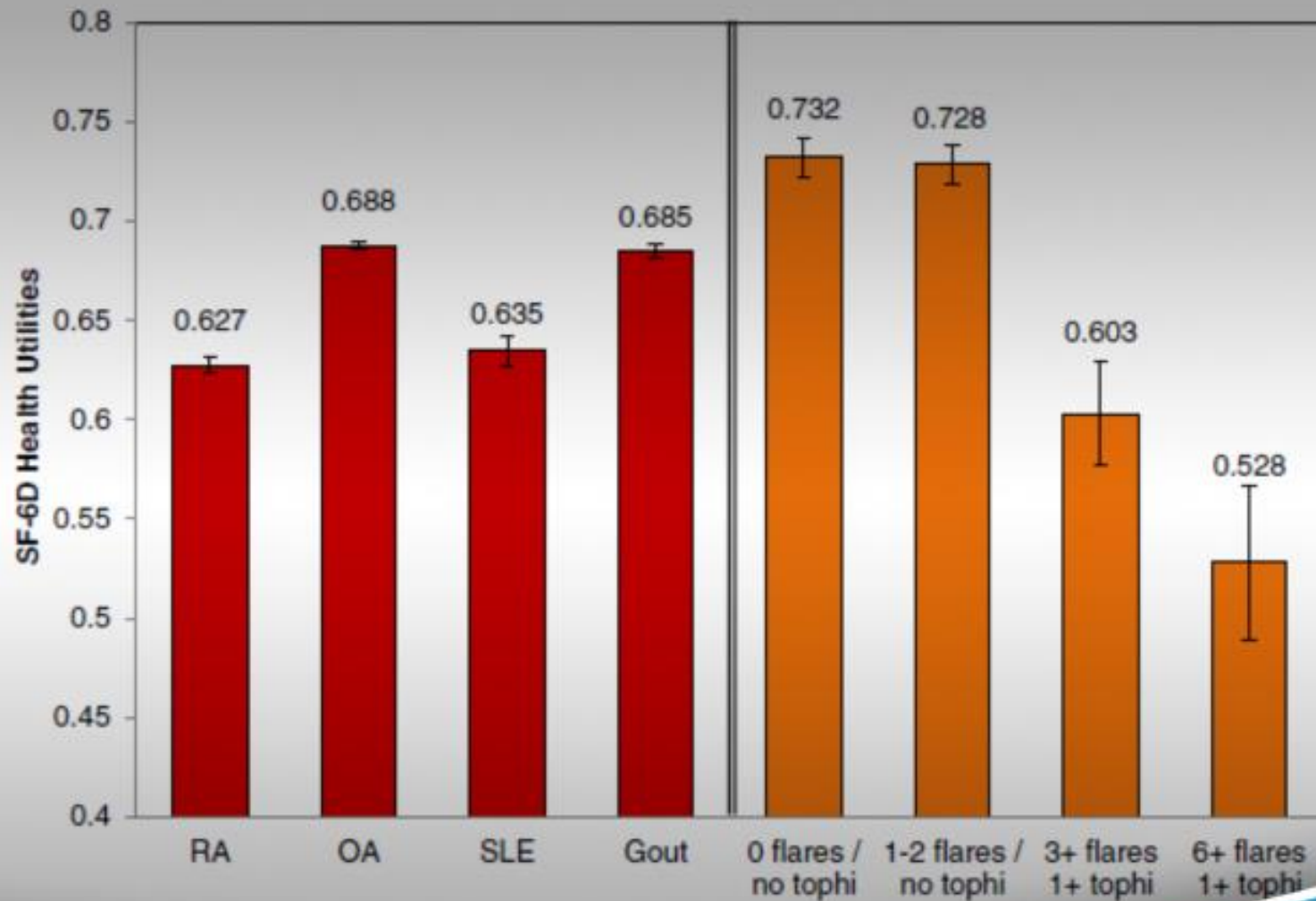
Ενεργοποίηση της Κασπάσης-1

Προτεολυτική διάσπαση
της IL-1 β

Απελευθέρωση
IL-1 β

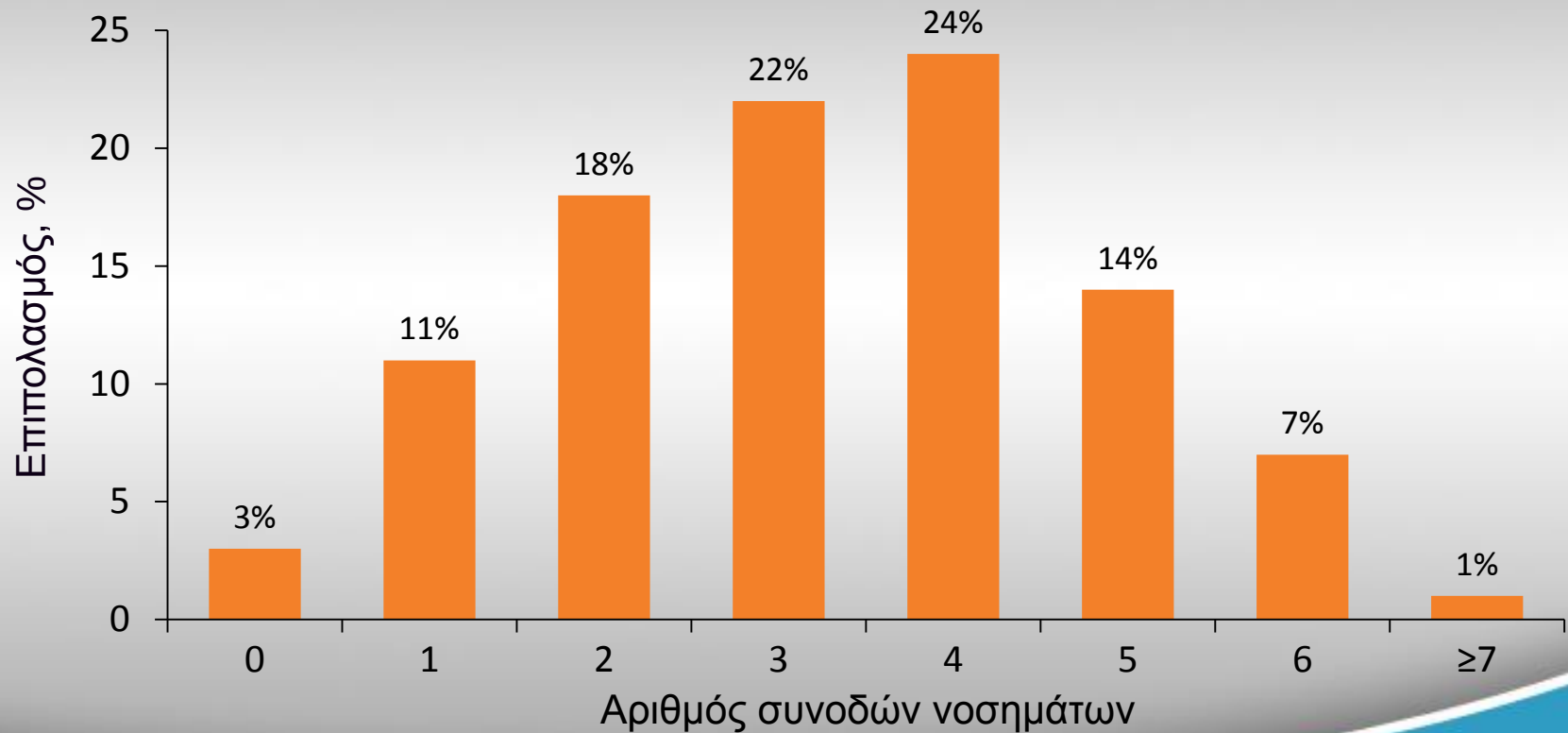
Φλεγμονή





Οι ασθενείς με Ουρική Αρθρίτιδα υποφέρουν
από χαμηλή ποιότητα ζωής

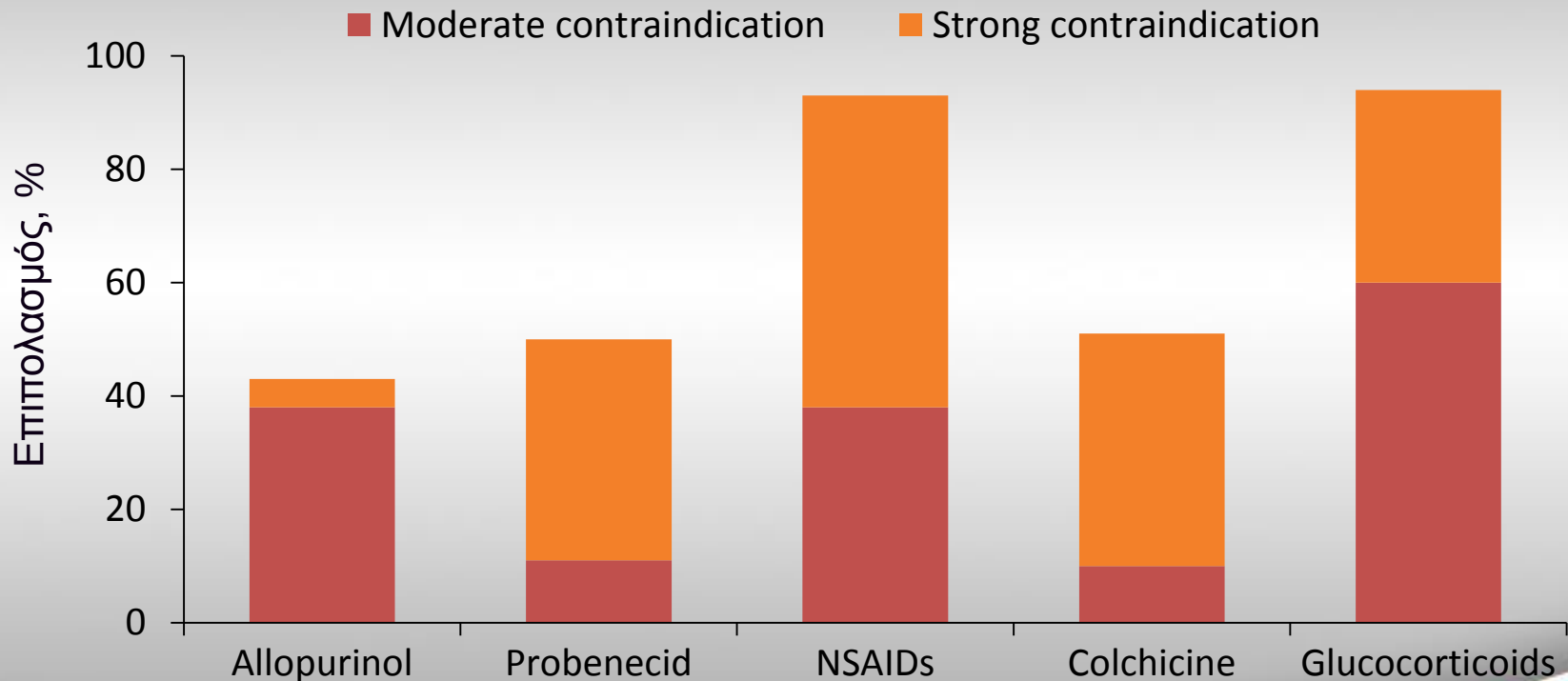
Οι πολλαπλές συννοσηρότητες αυξάνουν τις αντενδείξεις:
>90% ασθενών είχαν αντένδειξη σε ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή



**Οι ασθενείς με Ουρική Αρθρίτιδα πάσχουν συχνά
από πολλαπλά συνοδά νοσήματα**

Data for 478 patients in an observational study who were stratified for certainty of gout diagnosis as determined by American College of Rheumatology criteria. Exact percentages were not available for all drug classes in the study reference; values in some cases are estimates based on the published figure. Adapted with permission from Keenan RT, et al. *Am J Med.* 2011;124:155-63.

Οι αντενδείξεις περιορίζουν τη χρήση των υπαρχουσών θεραπειών για την ουρική αρθρίτιδα



Πολλοί ασθενείς με Ουρική Αρθρίτιδα εμφανίζουν πολλαπλές αντενδείξεις λόγω των συννοσηροτήτων

Data for 478 patients in an observational study who were stratified for certainty of gout diagnosis as determined by American College of Rheumatology criteria. Adapted with permission from Keenan RT, et al. *Am J Med.* 2011;124:155-63.

Σε ασθενείς όπου οι υπάρχουσες θεραπείες:^{1,2}

- **Αντενδείκνυνται** λόγω συννοσηροτήτων
- Εμφανίζουν **περιορισμένη ανεκτικότητα**
- Έχουν **περιορισμένη αποτελεσματικότητα**
- Δεν εμποδίζουν την επανεμφάνιση οξειών κρίσεων

Οι ασθενείς συνεχίζουν να υποφέρουν από:²

- Σημαντική νοσηρότητα (πόννοι, δυσκαμψία, ανικανότητα)
- Υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής

Ανάγκη για θεραπείες που να αναστέλλουν τη φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλούν οι κρύσταλλοι MSU χωρίς να επιβαρύνουν περαιτέρω την ήδη βεβαρημένη υγεία των ασθενών

Η IL-1β αποτελεί έναν επιστημονικά τεκμηριωμένο θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της Ουρικής Αρθρίτιδας^{1,3}

Θεραπευτικό κενό στην Ουρική Αρθρίτιδα;

Πόσο σημαντική είναι λοιπόν η αναστολή
της δράσης της **IL-1** στην
Ουρική Αρθρίτιδα,
και ποιός ο ρόλος τελικά
των σύγχρονων αναστολέων της



Curr Rheumatol Rep (2014) 16:398
DOI 10.1007/s11926-013-0398-z

CRYSTAL ARTHRITIS (MH PILLINGER, SECTION EDITOR)

Anti-Interleukin-1 Therapy in the Management of Gout

Naomi Schlesinger

REVIEWS OF THERAPEUTICS

Role of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Gout

Tran H. Tran,^{1,*} Jacqueline T. Pham,² Hira Shafeeq,³ Kendra R. Manigault,⁴ and Vibhuti Arya⁵
¹NewYork Presbyterian Hospital/Columbia Medical Center, College of Pharmacy and Health Sciences, St. John's University, Queens, New York; ²Department of Internal Medicine, Kaiser Permanente of Georgia, Atlanta, Georgia; ³NewYork Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center, College of Pharmacy and Health Sciences, St. John's University, Queens, New York; ⁴Department of Internal Medicine, Kaiser Permanente of Georgia, Atlanta, Georgia; ⁵NewYork Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center, College of Pharmacy and Health Sciences, St. John's University, Queens, New York

...y arthritis in
...n Americans
...the pain and
...include non-

Anakinra



Canakinumab



Rilonacept



Αναστολείς της IL-1

Curr Rheumatol Rep (2014) 16:398
DOI 10.1007/s11926-013-0398-z

CRYSTAL ARTHRITIS (MH PILLINGER, SECTION EDITOR)

Anti-Interleukin-1 Therapy in the Management of Gout

Naomi Schlesinger

IL-1 Inhibitors

Anakinra

Drug properties (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>)

Anakinra is a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra). Anakinra differs from native human IL-1Ra only by the addition of a single methionine residue at its amino terminus. Anakinra consists of 153 amino acids and has a molecular weight of 17.3 kDa. It is produced by recombinant DNA technology using an *E. coli* bacterial expression system. Anakinra binds to IL-1RI but does not recruit its accessory protein, IL-1RAcP, or induce signal transduction. It thus blocks both the binding and effects of IL-1 α and IL-1 β . Due

Ανασυνδιασμένος ανθρώπινος ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1. Διαφέρει από τον εν γένει ανταγωνιστή για την προσθήκη ενός αμινοξέως και παράγεται με την ανασυνδιασμένη DNA τεχνολογία χρησιμοποιώντας καλλιέργεια βακτηριδίων *E. Coli*.

Anakinra



1 υποδόρια ένεση  **Kineret[®]** (100 mg) την ημέρα για 3 ημέρες
(anakinra)

1. Open-label study: 10 ασθενείς με ανθεκτική ουρική αρθρίτιδα
So A, et al. Arthritis Res Ther 2007;9(2):R28.

Clinical summary of the 10 patients studied and their response to treatment

Patient	Clinical presentation	Affected joints	Serum uric acid (normal range, 160–390 μmol/l)	Serum creatinine (normal range, 44–80 μmol/l)	Hypouricemic treatment	Effect of anakinra (hours)	Patient assessment of improvement in pain (%)
Case 1 (female, 72 years old)	Chronic tophaceous gout, renal stones	Fingers, toes	637	79	Uricase	36	70
Case 2 (male, 70 years old)	Chronic tophaceous gout	Ankle, toes	564	202	Allopurinol	24	90
Case 3 (male, 72 years old)	Acute gout	Knee, ankle, foot	482	121	Allopurinol	24	90
Case 4 (male, 51 years old)	Acute gout	Ankle, toe	396	84	Allopurinol	24	100
Case 5 (male, 40 years old)	Acute gout	Ankle, toe	322	113	Allopurinol	36	100
Case 6 (female, 72 years old)	Acute gout	Feet, toe	572	12	None	36	80
Case 7 (male, 76 years old)	Acute gout	Ankle, foot	338	79	None	36	100
Case 8 (male, 70 years old)	Acute gout	Wrist, elbow, hand	779	406	None	48	50
Case 9 (male, 53 years old)	Chronic tophaceous gout	Elbow, finger, foot, ankle	660	84	Allopurinol	48	50
Case 10 (male, 38 years old)	Acute gout	Wrist, finger	540	84	None	24	60

Απάντησαν και οι 10 ασθενείς

Το Anakinra στην οξεία ουρική αρθρίτιδα

2. Retrospective study: 10 ασθενείς με ανθεκτική ουρική αρθρίτιδα Chen K, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:210-4.

Case	Age/ Sex	Tophi	Comorbid Conditions	Serum Cr (0.4 to 1.2 mg/dL)	Joint Involved	Reason for Anakinra	Steroid Used Prior to Anakinra	Flare Frequency Prior to Anakinra	Response	Time to Next Flare After Anakinra
1	69/M	Yes	Htn, cataract, osteoporosis	Dialysis	Elbow, shoulder, knee	Poor response to steroids	20 mg prednisone daily	Once per week	Partial	4 days
2	65/M	No	Cad, Htn, cataract, DM	1.6	Knee, toe	Poor response to steroids	Bil knee 40 mg depomedrol injection	Once per month	Partial	30 days
3	62/M	No	Htn, DM	1.4	Knee, toe	Poor response to steroids Immunosuppression on chronic steroids	IV solumedrol 60 mg ×1 30 mg prednisone taper R MTP 4.5 mg celestone injection	Once per month	Good	20 days
4	53/M	No		1.3	Toe	Poor response to steroids	50 mg prednisone 1 week taper Then 30 mg prednisone 1 week taper	Once per month	None	No response
5	86/F	Yes	Htn	2.0	Hand	Poor response to steroids, infection risk with chronic steroids	5 mg prednisone daily	Unknown	Good	20 days
6	54/M	Yes	AD, Htn, cataract, DM	3.0	Hand, wrist, elbow, neck, knee, foot	Poor response to steroids	2 weeks of 48 mg IV solumedrol daily	Once per month	Good	15 days
7	78/M	Yes	Htn, gastric ulcer	1.8	Finger, toe	Poor response to steroids	20 mg prednisone daily × 3 weeks	Unknown	Good	Unknown
8	52/M	Yes	Htn	1.7	Elbow, knee, ankle	Poor response to steroid	20 mg prednisone × 10 days taper Right elbow 20 mg methylprednisone injection	Once per month	Good	24 days
9	79/F	Yes	Htn, DM	1.5	Fingers, elbow, knee	Poor response to steroids	Right knee 40 mg methylprednisone injection Right elbow 40 mg methylprednisone injection Prednisone daily × 3 days	Once per 3 months	Good	45 days
10	33/M	Yes		1.1	Fingers, knee,	Poor response to	10 mg prednisone daily	Once per 2	Partial	14 days

Απάντησαν:
-Πλήρως 6 ασθενείς
-Μερικά 3 ασθενείς
-Καθόλου 1 ασθενής

Μέσος όρος θεραπείας με Kineret: 3,2 ημέρες

Το Anakinra στην οξεία ουρική αρθρίτιδα

RESEARCH ARTICLE

Table 1 Baseline characteristics of patients receiving anakinra for gouty arthritis.

Baseline characteristics	Clinical characteristics of gouty patients
Number of patients	40
Number of men (%)	32 (80%)
Comorbid conditions (number; %)	HT (27; 68%), CKD 3-5 (22; 55%), CAD (17; 43%), AI (13; 33%), DM (9; 23%), GU (6; 15%), transplant (2 (kidney, heart); 5%), asthma (1; 3%), LDA (8; 20%), oral anticoagulant (3; 8%),
Associated therapies (number; %)	60.0 ± 13.9
Age, year, mean ± SD	8.7 ± 8.7
Disease duration, year, mean ± SD	
Flare duration, number patients (days, mean ± SD)	
Acute (<6 weeks)	34 (9.4 ± 8.1)
Subacute (6 to 12 weeks)	2 (60.0 ± 1.4)
Chronic (>12 weeks)	4 (130 ± 45.8)
Localization of arthritis, (number; %)	Knees (30; 75%), wrists (22; 55%), ankles (24; 60%), MTP1s (20; 50%), MCPs (12; 30%), elbows (12; 30%), tarsae (6; 15%), shoulders (2; 5%)
Reason for anakinra use	
Non-response to conventional therapies, (number; %)	Colchicine (24; 60%), NSAIDs (11; 27.5%), steroids (7; 17.5%)
Adverse events or contraindication to conventional therapies, (number; %)	Colchicine (16; 40%), NSAIDs (29; 72.5%), steroids (9; 22.5%)

AI, alcohol intake; CAD, coronary heart disease; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; GU, gastric ulcer; HT, hypertension; LDA, low-dose aspirin; MCPs, metacarpophalangeal joints; MTPs, metatarsophalangeal joints; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Retrospective Study:
40 ασθενείς με ανθεκτική Ουρική Αρθρίτιδα

RESEARCH ARTICLE

Efficacy of anakinra

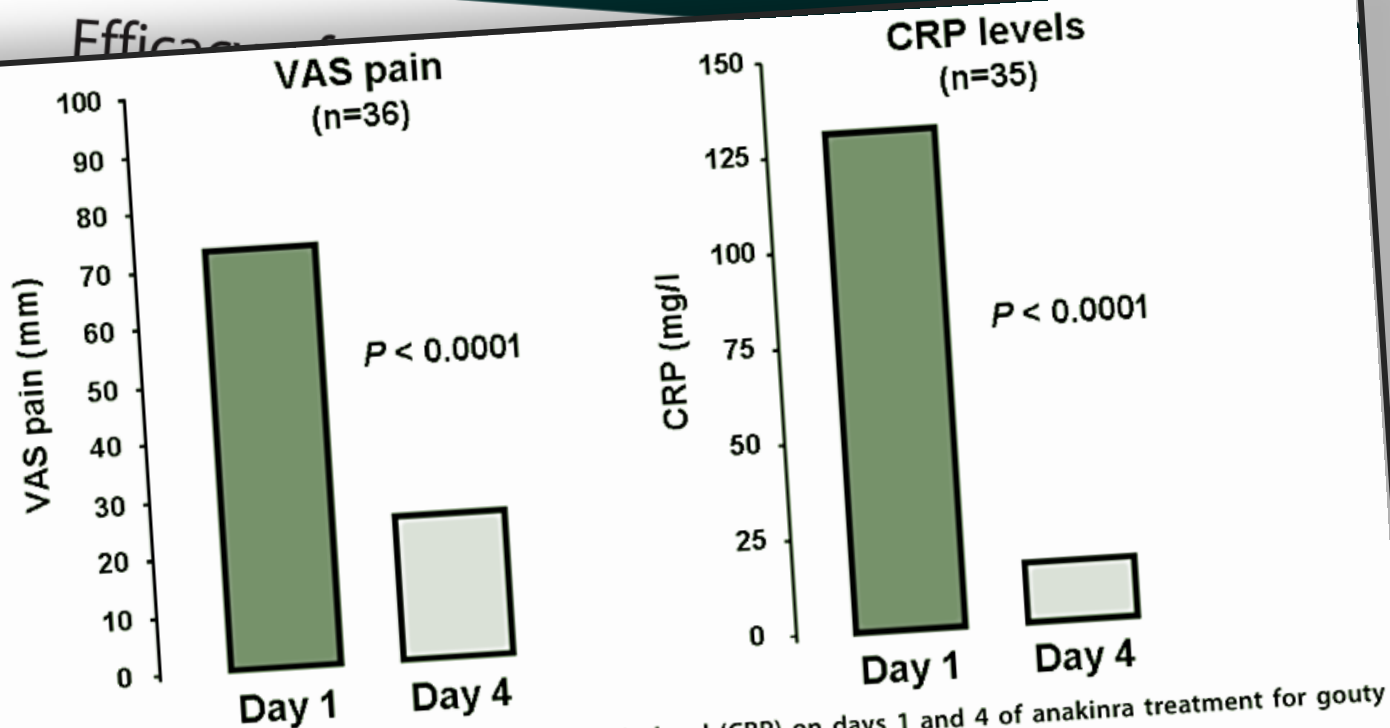


Figure 1 Pain on a visual analog scale (VAS) and C-reactive protein level (CRP) on days 1 and 4 of anakinra treatment for gouty arthritis. VAS, visual analog scale (mm); CRP, C-reactive protein (mg/l).

Retrospective Study:
40 ασθενείς με ανθεκτική Ουρική Αρθρίτιδα

RESEARCH

Table 2 Response and follow-up of gouty arthritis patients receiving anakinra.

Follow-up characteristics	Anakinra for ≤3 days Number = 23	Anakinra for >3 days Number = 17
Response to anakinra, number (%)	20 (87%)	16 (94%)
Good	2 (9%)	0 (0%)
Partial	1 (4%)	1 (6%)
No response	6.0 (1.5 to 14.0)	8.0 (3.0 to 13.0)
Follow-up duration, months, median (IQR)		13 (76%)
Prevention of relapse, number (%)	17 (74%) ^a	7 (54%)
Total	16 (89%)	1 (8%)
Low-dose colchicine	3 (17%)	2 (15%)
NSAIDs	1 (6%)	9 (69%)
Steroids	1 (6%)	7 (41%)
Anakinra	6 (26%)	60.0 (12.5 to 125.0)
Relapse, number (%)	15.0 (6.0 to 26.3)	None
Delay to relapse, days, median (IQR)	None	<i>Staphylococcus aureus</i> tophus (1 year)
Skin reaction	H1N1 infection (1 day)	<i>S. aureus</i> tophus (4 years)
Infectious events under anakinra therapy (delay after starting anakinra)		<i>S. aureus</i> lung abscess (1 month)
		Erysipela of the leg (2 months)
		<i>Streptococcus B</i> urinary tract infection (1 month)
		<i>S. aureus</i> knee arthritis (1 year)

^aSome patients also had different treatment. IQR, interquartile range; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Retrospective Study:
40 ασθενείς με ανθεκτική Ουρική Αρθρίτιδα

Συμπέρασμα:

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις πως το Anakinra είναι αποτελεσματικό, σχετικά καλά ανεκτό για περιορισμένο χρονικό διάστημα χορήγησης του και μπορεί να αποτελέσει μια καλή εναλλακτική θεραπευτική λύση για ασθενείς με ανθεκτική ουρική αρθρίτιδα οι οποίοι δεν απαντούν ή παρουσιάζουν αντεδείξεις στην κλασσική θεραπεία.

Παρότι τα αποτελέσματα είναι ενθαρυντικά στηρίζονται μόνο σε αναδρομικές μελέτες και οπωσδήποτε αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν στο μέλλον και από διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, έτσι ώστε να καθοριστεί η τελική θέση του φαρμάκου στη θεραπευτική φαρέτρα.

Retrospective Study:

40 ασθενείς με ανθεκτική Ουρική Αρθρίτιδα

Approved Indications (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>)

- RA: approved (November 14, 2001) by the Food and Drug Administration (FDA) for RA
- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)
- Systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)

Εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου

Εκτός επίσημης ένδειξης
(Off Label)

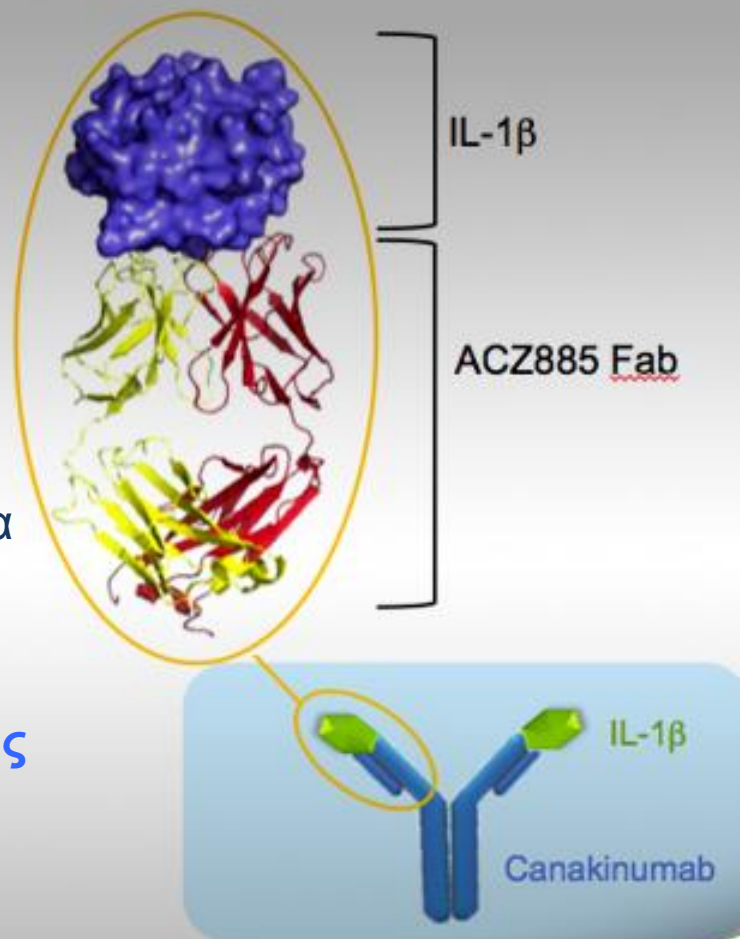
ΥΔ 100mg / ημέρα για 3 ημέρες
στην οξεία κρίση της Ουρικής
Αρθρίτιδας

Συμπεράσματα

ένα πλήρως ανθρώπινο, εκλεκτικό μονοκλωνικό
IgG1 αντίσωμα έναντι της IL-1β

Canakinumab ILARIS®

- Προσδένεται στην ανθρώπινη IL-1β με υψηλή συγγένεια
- Μακρά ημιζωή πλάσματος: 21–28 μέρες¹
- Δεν αλληλεπιδρά με την IL-1α ή τον ανταγωνιστή του IL-1 υποδοχέα (IL-1Ra)
- Οκτώβριος 2009 έγκριση EMA για θεραπεία του CAPS^{2,3}
- Φεβρουάριος 2013 εγκρίθηκε από τον EMA για την θεραπεία της **οξείας ουρικής αρθρίτιδας**
- Σεπτέμβριο του 2013 εγκρίθηκε από τον EMA για την θεραπεία της **SJIA**



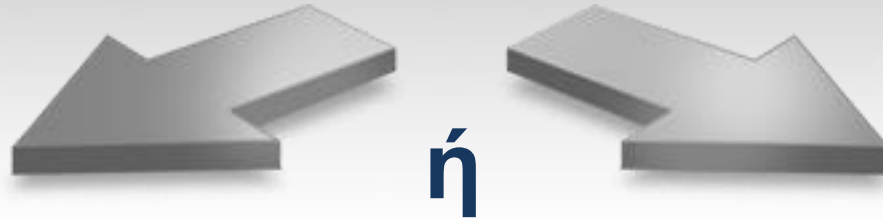
Canakinumab: ένα πλήρως ανθρώπινο, εκλεκτικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι της IL-1β

CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; IL, interleukin; MWS, Muckle-Wells syndrome.

1. Church LD, McDermott MF. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:831-41. 2. Ilaris® (canakinumab) Summary of Product Characteristics. Novartis Pharmaceuticals. October 2011. 3. Ilaris® (canakinumab) Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals. October 2012. 4. Alten R, et al. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R67.

Ασθενείς

που εμφανίζουν αυξημένο αριθμό κρίσεων / έτος (≥ 3), και



Δεν ανταποκρίνονται σε
αγωγή με ΜΣΑΦ/κολχικίνη/
και για τους οποίους
δεν είναι κατάλληλες
οι επαναλαμβανόμενες
χρήσεις
κορτικοστεροειδών

Έχουν αντενδείξεις
σε καθιερωμένες
θεραπείες λόγω συνοδών
νοσημάτων

Ποιοι ασθενείς με Ουρική Αρθρίτιδα έχουν ανάγκη
να λάβουν θεραπεία με Canakinumab;

Προφυλακτική αγωγή σε ασθενείς που ξεκινούν ULT έδειξε πως το canakinumab ≥ 50 mg υπερέχει της κολχικίνης¹:

- Λιγότερες κρίσεις* ουρικής αρθρίτιδας/ασθενή συγκριτικά με την κολχικίνη
- Λιγότεροι ασθενείς* εμφάνισαν ≥ 1 κρίσεις συγκριτικά με την κολχικίνη

Θεραπεία των οξειών κρίσεων το canakinumab 150 mg²:

- Ταχύτερη και μεγαλύτερη ανακούφιση από τον πόνο στις οξείες κρίσεις συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης 40 mg σε ασθενείς με δύσκολα διαχειρίσιμη Ουρική Αρθρίτιδα
- Μείωση του σχετικού κινδύνου κρίσης ουρικής αρθρίτιδας κατά 94% συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης 40 mg σε 8 εβδομάδες

Τα ποσοστά ΑΕ ήταν παρόμοια για όλες τις δόσεις canakinumab και στις δύο κλινικές δοκιμές και συγκρίσιμα με της κολχικίνης και του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης στις αντίστοιχες μελέτες

Μελέτες Φάσης 2

Συνοπτικά Δεδομένα Αποτελεσματικότητας & Ασφάλειας

ULT, urate-lowering therapy.

1. Schlesinger N, et al. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1264-71. 2. So A, et al. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3064-76.

Στόχος

αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανεκτικότητα του Canakinumab έναντι του **ακετονιδίου της τριαμσινολόνης** στην μείωση των συμπτωμάτων και σημείων οξείας κρίσης καθώς και στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης κρίσεων

Σχεδιασμός

2 μελέτες φάσης 3, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, 24 εβδ.

Πληθυσμός ασθενών (n=230, n=226)

≥3 κρίσεις ουρικής τον τελευταίο χρόνο
ένταση πόνου ≥ 50mm VAS

αντενδείξεις ή έλλειψη ανταπόκρισης σε ΜΣΑΦ, κολχικίνη

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

- μείωση της έντασης πόνου στις 72 ώρες
- χρόνος κρίσης στις 12 βδομάδες

Μελέτες Φάσης 3 β-RELIEVED

Το Canakinumab σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές

Στόχος

αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανεκτικότητα του Canakinumab έναντι του **ακετονιδίου της τριαμσινολόνης** στην μείωση των συμπτωμάτων και σημείων οξείας κρίσης καθώς και στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης κρίσεων

Σχεδιασμός

2 μελέτες φάσης 3, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, 24 εβδ.

Πληθυσμός ασθενών (n=230, n=226)

≥3 κρίσεις ουρικής τον τελευταίο χρόνο

ένταση πόνου ≥ 50mm VAS

αντενδείξεις ή έλλειψη ανταπόκρισης σε ΜΣΑΦ, κολχικίνη

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

- μείωση της έντασης πόνου στις 72 ώρες
- χρόνος κρίσης στις 12 βδομάδες

Μελέτες Φάσης 3 β-RELIEVED

Το Canakinumab σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές

Στόχος

αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανεκτικότητα του Canakinumab έναντι του **ακετονιδίου της τριαμσινολόνης** στην μείωση των συμπτωμάτων και σημείων οξείας κρίσης καθώς και στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης κρίσεων

Σχεδιασμός

2 μελέτες φάσης 3, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, 24 εβδ.

Πληθυσμός ασθενών (n=230, n=226)

≥3 κρίσεις ουρικής τον τελευταίο χρόνο
ένταση πόνου ≥ 50mm VAS

αντενδείξεις ή έλλειψη ανταπόκρισης σε ΜΣΑΦ, κολχικίνη

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

- μείωση της έντασης πόνου στις 72 ώρες
- χρόνος κρίσης στις 12 βδομάδες

Μελέτες Φάσης 3 β-RELIEVED

Το Canakinumab σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές

Στόχος

αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανεκτικότητα του Canakinumab έναντι του **ακετονιδίου της τριαμσινολόνης** στην μείωση των συμπτωμάτων και σημείων οξείας κρίσης καθώς και στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης κρίσεων

Σχεδιασμός

2 μελέτες φάσης 3, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, 24 εβδο

Πληθυσμός ασθενών (n=230, n=226)

≥3 κρίσεις ουρικής τον τελευταίο χρόνο
ένταση πόνου ≥ 50mm VAS

αντενδείξεις ή έλλειψη ανταπόκρισης σε ΜΣΑΦ, κολχικίνη

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

- μείωση της έντασης πόνου στις 72 ώρες
- χρόνος κρίσης στις 12 εβδομάδες

Μελέτες Φάσης 3 β-RELIEVED

Το Canakinumab σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές

Στόχος

αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανεκτικότητα του Canakinumab έναντι του **ακετονιδίου της τριαμσινολόνης** στην μείωση των συμπτωμάτων και σημείων οξείας κρίσης καθώς και στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης κρίσεων

Σχεδιασμός

2 μελέτες φάσης 3, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, 24 εβδ.

Πληθυσμός ασθενών (n=230, n=226)

≥3 κρίσεις ουρικής τον τελευταίο χρόνο
ένταση πόνου ≥ 50mm VAS

αντενδείξεις ή έλλειψη ανταπόκρισης σε ΜΣΑΦ, κολχικίνη

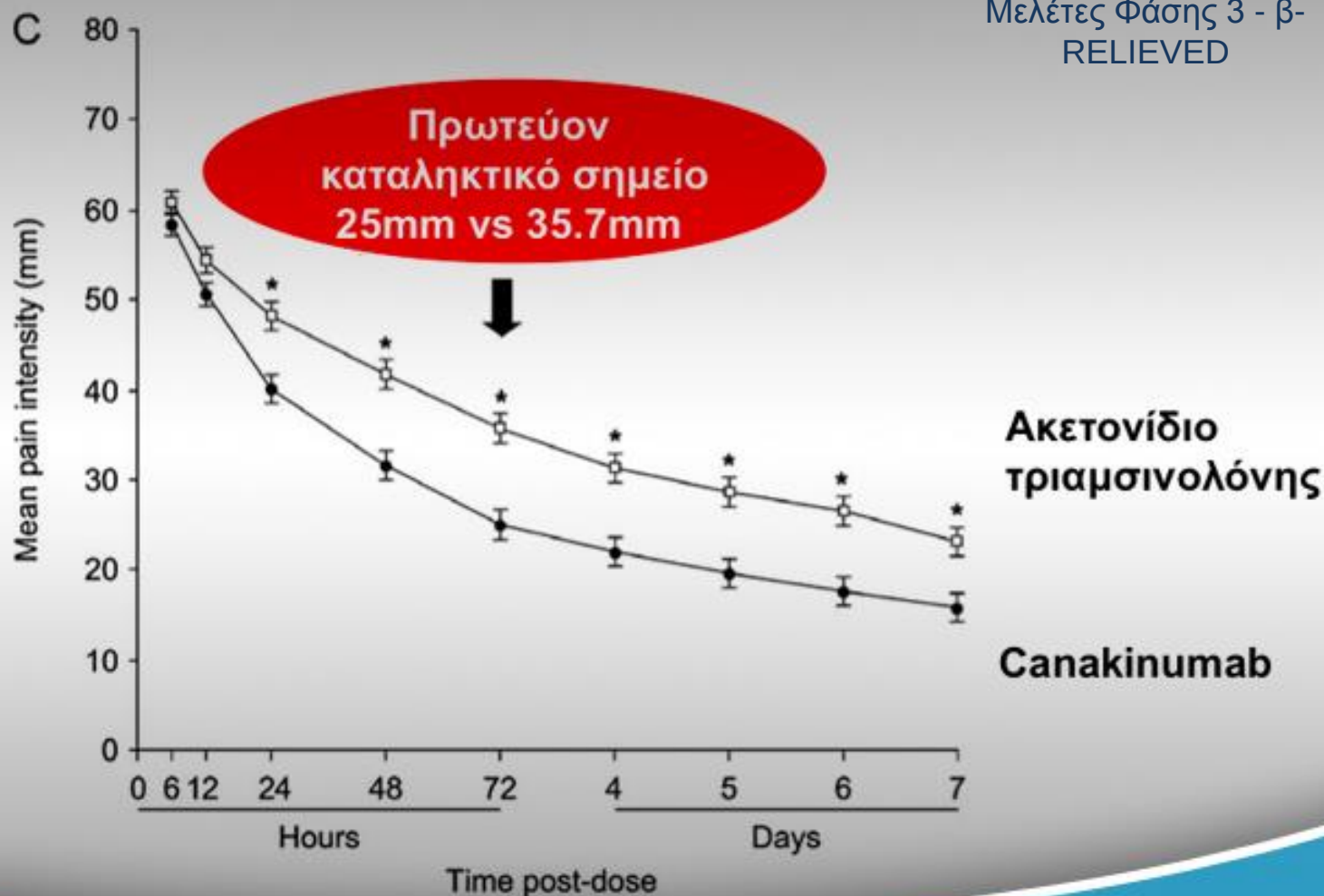
Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

- μείωση της έντασης πόνου στις 72 ώρες
- χρόνος κρίσης στις 12 βδομάδες

Μελέτες Φάσης 3 β-RELIEVED

Το Canakinumab σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές

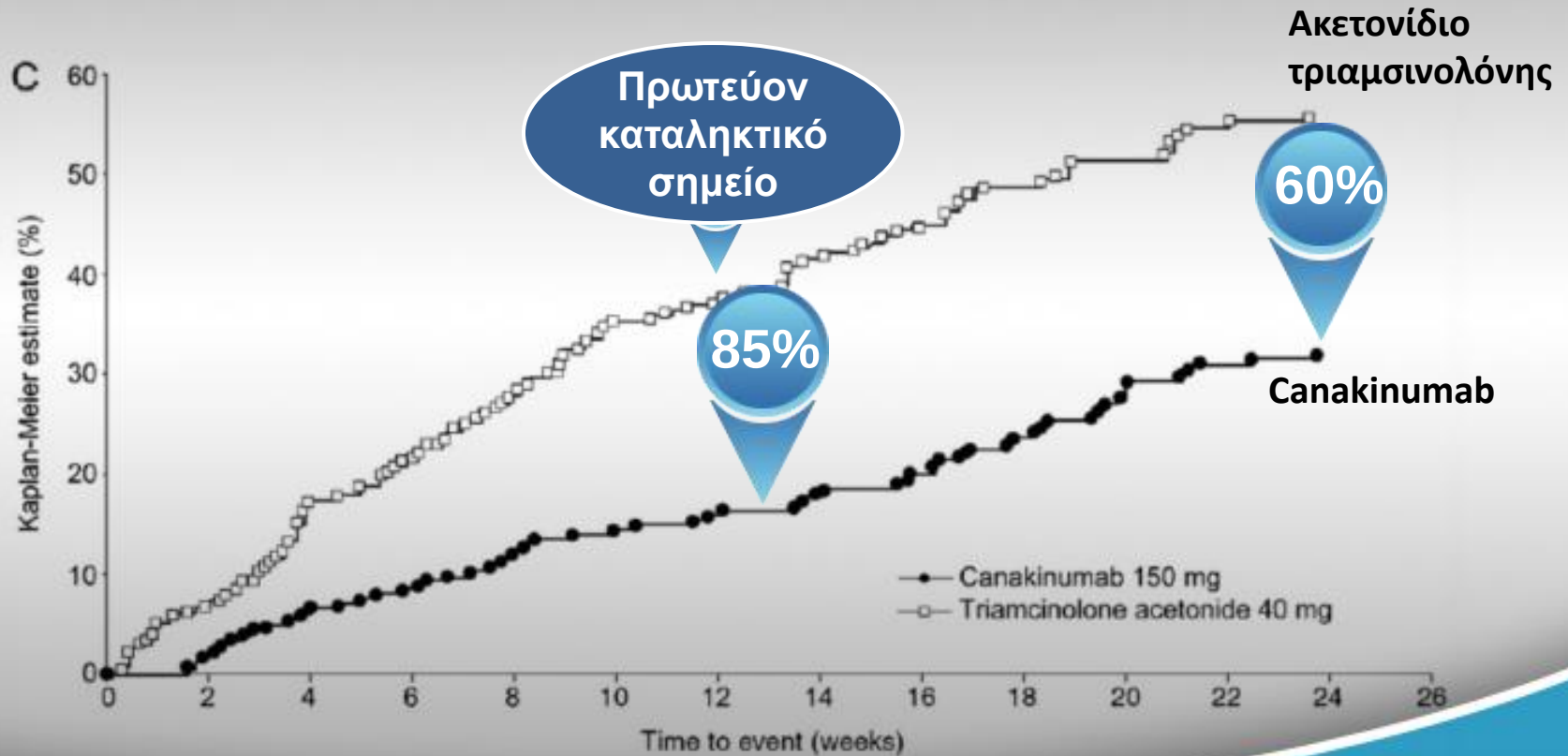
Μελέτες Φάσης 3 - β-
RELIEVED



**Το Canakinumab υπερέχει του ακετονιδίου της
τριαμσινολόνης στην ανακούφιση του πόνου**

β-RELIEVED - REsponse in acute flare and In prEVEntion of episodes of re-flare in gout: A Randomized, Multicenter, Double-blind, Active-controlled Study; TA, triamcinolone acetonide.
Schlesinger N, et al. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1839-48.

Μελέτες Φάσης 3 - β-
RELIEVED



Το Canakinumab υπερέχει του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης στην πρόληψη κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας

Table 3 Adverse events over 24 weeks (safety set)

Variable, patients	β-RELIEVED		β-RELIEVED-II		Pooled	
	Canakinumab 150 mg (n=12)	Triamcinolone 40 mg (n=12)	Canakinumab 150 mg (n=12)	Triamcinolone 40 mg (n=12)	Canakinumab 150 mg (n=12)	Triamcinolone 40 mg (n=12)
Any AE	71 (57.8%)	71 (57.8%)	71 (57.8%)	71 (57.8%)	71 (57.8%)	71 (57.8%)
Infection AEs	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Canakinumab ήταν από ήπιες έως μέτριες και δεν αφορούν ειδικά κάποια συγκεκριμένη ομάδα οργάνων

Καμία ευκαιριακή λοίμωξη

Οι περισσότεροι ασθενείς (99.1%) δεν εμφάνισαν τοπικές αντιδράσεις

2500 ασθενείς συνολικά / 250 παιδιατρικοί ασθενείς

AE, adverse event; GGT, γ-glutamyltransferase; SAE, serious AE.

Δεδομένα Ασφαλείας

Η ουρική αρθρίτιδα είναι μια **χρόνια, πολυπαραγοντική, φλεγμονώδης αρθροπάθεια** η οποία υποβαθμίζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών

Η IL-1β παίζει **κομβικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου** αποτελώντας έναν επιστημονικά τεκμηριωμένο θεραπευτικό στόχο

Το Canakinumab, ο μοναδικός εγκεκριμένος επιλεκτικός αναστολέας της IL-1β, είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική προσέγγιση για ένα στοχευμένο πληθυσμό ασθενών.

Συμπεράσματα

IL, interleukin; IL-1R, IL-1 receptor.

1. Richette P, Bardin T. *Lancet*. 2010;375:318-28. 2. Terkeltaub R. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:30-38. 3. Choi HK, et al. *Ann Intern Med*. 2005;143:499-516. 4. Martinon F. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:135-41. 5. Dinarello CA. *J Exp Med*. 2005;201:1355-9. 6. Dinarello CA. *N Engl J Med*. 2009;360:2467-70.

Approved Indications http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist

- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): in adults and children 4 years of age and older including familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS) and Muckle-Wells syndrome (MWS).
- Systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) in children 2 years of age and older
- Acute gout: approved by the European Medicines Agency (EMA) for treatment of adult patients with frequent gout attacks (at least 3 attacks in the previous 12 months) in whom NSAIDs and colchicine are contraindicated, are not tolerated, or do not provide an adequate response, and in whom repeated courses of corticosteroids are not appropriate
http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:2mNIWDW2pVMJ:www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001109/WC500140963.pdf+Canakinumab+is+approved+for+use+in+acute+gout+by+the+EMA&cd=2&hl=en&ct=clnk&gl=us.

Εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου.

Μοναδικός αναστολέας IL-1
με επίσημη ένδειξη στην αντιμετώπιση των ενήλικων ασθενών με συχνές κρίσεις Ουρικής Αρθρίτιδας (τουλάχιστον 3 επεισόδια τους τελευταίους 12 μήνες) οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στη συμβατική θεραπεία.

Συμπεράσματα

Είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης, προϊόν της “Trap” τεχνολογίας, σχεδιασμένο να δεσμεύει και να εξουδετερώνει την IL-1 πριν αυτή δεσμευθεί από τους υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων και επάγει την φλεγμονή

Rilonacept

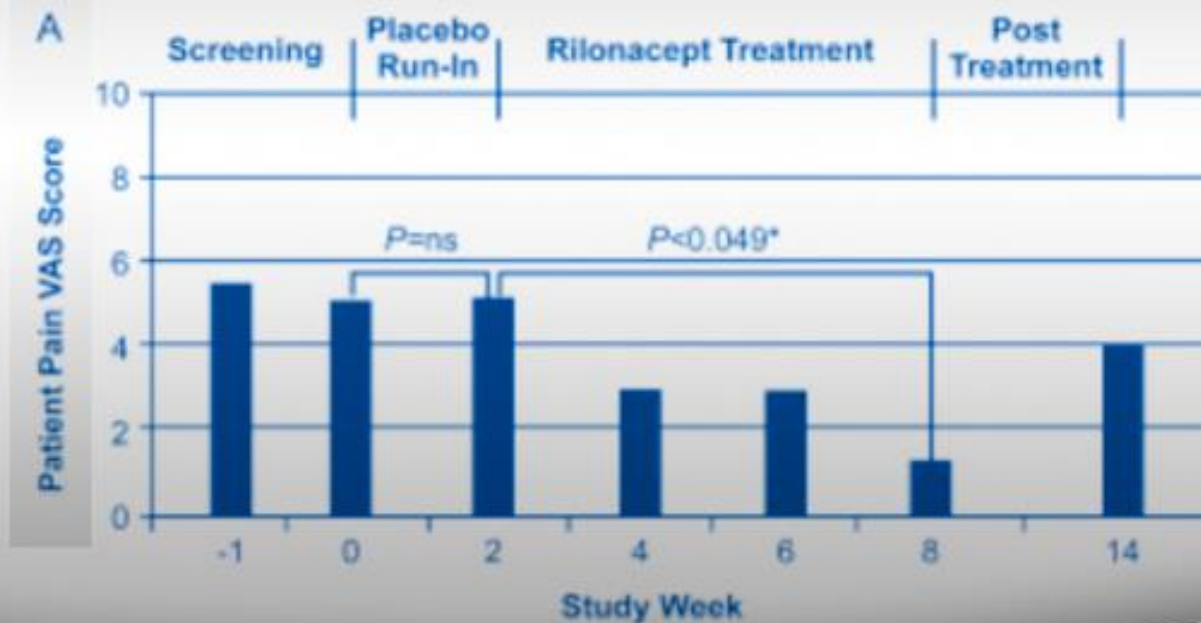
 **Arcalyst**
(rilonacept)
Injection for Subcutaneous Use

Pilot, non-randomised, single-blind, crossover, 14-week, study
10 ασθενείς με χρόνια ενεργό ουρική αρθρίτιδα

PLACEBO 0-2 εβδομάδες

ARCALYST (sc) 320 mg την εβδομάδα 2 & 160 mg (o.w.) τις εβδομάδες 3-7

Πόνος (VAS)



**To Rilonacept (IL-1 Trap - soluble receptor)
στην οξεία ουρική αρθρίτιδα**

- A. Phase 2, 16 weeks, randomized trial
ARCALYST Rilonacept 160 mg (sc) o.w. vs Placebo
Σε 83 ασθενείς με χρόνια ουρική αρθρίτιδα που άρχισαν
αντιυπερουριχαιμική θεραπεία

Μέση μείωση των υποτροπών: 81% τη 12^η εβδομάδα
στην ομάδα του Rilonacept έναντι του Placebo

Schumacher HR, et al. [Abstract] *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):1096.

- B. 2 RCTs 16 weeks **PRE-SURGE 1 study** (North American)
 PRE-SURGE 2 study (Global)

PRE-SURGE 1 study (240 ασθενείς):

ARCALYST 160 mg (sc) vs Placebo

Μέση μείωση των υποτροπών / ασθενή τη 16^η εβδομάδα:
80% (0,21 flares vs 1,06 flares, $p < 0,0001$)

Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; June 9, 2010.

Δόση: 160mg ΥΔ ανά εβδομάδα

 **Arcalyst**
(rilonacept)
Injection for Subcutaneous Use

Approved Indications [11]

- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): in adults and children 12 years of age and older, including those with familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS) and Muckle-Wells syndrome (MWS).

Εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου

Εκτός επίσημης ένδειξης (Off Label)

ΥΔ 160mg / εβδομάδα

Για την πρόληψη των κρίσεων
σε ασθενείς με χρόνια ανθεκτική
νόσο που αρχίζουν
αντιυπερουριχαιμική θεραπεία

Συμπεράσματα

Anti-Interleukin-1 Therapy

Table 1 IL-1 inhibitors in development for the treatment of acute and chronic gouty inflammation

	CANAKINUMAB (ILARIS)	RILONACEPT (ARCALYST(IL-1 Trap)	ANAKINRA (KINERET)
Target	IL-1 β	IL-1 β , IL-1 α , IL-1Ra	IL-1RI
Mode of Action	Monoclonal Antibody Prevents IL-1 β binding to its receptor	Soluble receptor Prevents target molecules binding to receptors	Mimics endogenous antagonist Competes with IL-1 for binding to receptor
Half-life	21-28 days	8-9 days	6 hours
Dose for Gout	150 mg SC q 8-12 weeks?	160 mg SC q week	?
Dose for CAPS	150 mg SC q 8 weeks	160 mg SC q week	100-200 mg SC q 1-2 day
	Completed Phase III Approved in the EU for treatment of gout patients with frequent attacks (≥ 3 attacks) in whom current anti-inflammatory drugs contraindicated, not tolerated, or not potent	Completed Phase III	Case cohorts

Συμπεράσματα

Ευχαριστώ
για την προσοχή σας

Γεώργιος Βοσβοτέκας

Υπεύθυνος Ρευματολογικού Τμήματος

Β' Παθολογικής Κλινικής

Γενικής Κλινικής **EUROMEDICA** Θεσσαλονίκη