

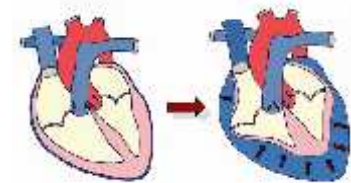



Συστηματική ανασκόπηση όλων των δημοσιευμένων περιπτώσεων χορήγησης Απακίνητα σε ασθενείς με ανθεκτική ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα

Γ. Λάζαρος, Π. Βασιλείου, Μ. Ιμαζιο, Χ. Βλαχόπουλος, Ε. Οικονόμου, Κ. Καλογεράς, Ν. Μάγκας, Σ. Γαλανάκος, Δ. Βασιλόπουλος, Δ. Τούσουλης



Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική  
Ιπποκράτειο ΓΝΑ





Δεν υφίσταται σύγκρουση συμφερόντων σχετική  
με την παρούσα ομιλία.

# Επιπλοκές οξείας περικαρδίτιδας

## Adverse Events After a Mean Follow-Up of 60 Months

Adverse Event	Idiopathic or Viral (n=416)	Specific Etiology (n=84)	<i>P</i>
Recurrent pericarditis (n=152)	104 (25.0)	48 (57.1)	<0.001
Cardiac tamponade (n=22)	5 (1.2)	17 (20.2)	<0.001*
Chronic constrictive pericarditis (n=9)	2 (0.48)	7 (8.3)	<0.001*

## Ανθεκτική ιδιοπαθής υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα



- Αντιπροσωπεύει το 5-10% του συνόλου των περιπτώσεων υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.
- Ο ορισμός αυτός επιφυλάσσεται σε δύσκολες περιπτώσεις με πολλαπλές υποτροπές ( $\geq 3$ ) στις οποίες για τον έλεγχο των συμπτωμάτων απαιτούνται υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ( $>15\text{mg}$  πρεδνιζόνης) για μακρό χρονικό διάστημα.

Imazio M, et al. *Circulation* 2010;121:916-928.

Cantarini L, et al. *Clin Res Cardiol* 2012;101:525-531.

Imazio M, et al. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1165-1172.

# Παθογενετικοί μηχανισμοί υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας

## 1. Λοιμώδης αιτιολογία

## 2. Αυτοάνοσοι μηχανισμοί

## 3. Αυτοφλεγμονώδεις μηχανισμοί:

- Τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα είναι γενετικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργία της φυσικής (innate) ανοσίας.
- Εκδηλώνονται με υποτροπιάζοντα επεισόδια ορογονίτιδας, με πυρετό, λευκοκυττάρωση και οικογενή κατανομή. Παραδείγματα είναι ο οικογενής μεσογειακός πυρετός και το σύνδρομο TRAPS (tumor-necrosis factor receptor-1-associated periodic syndrome).



Brucarto A, et al. *Autoimmun Rev* 2008;8:44-47.

Imazio M. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10: 1165-1172.

Imazio M. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1165-1172.

- Κεντρικό μεσολαβητικό ρόλο στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα κατέχει η ιντερλευκίνη-1 και κατά συνέπεια ο βιολογικός παράγων Anakinra (μονοκλωνικό αντίσωμα) που ανταγωνίζεται τη δράση της τελευταίας, αποτελεί ελκυστική λύση.



# Σκοπός



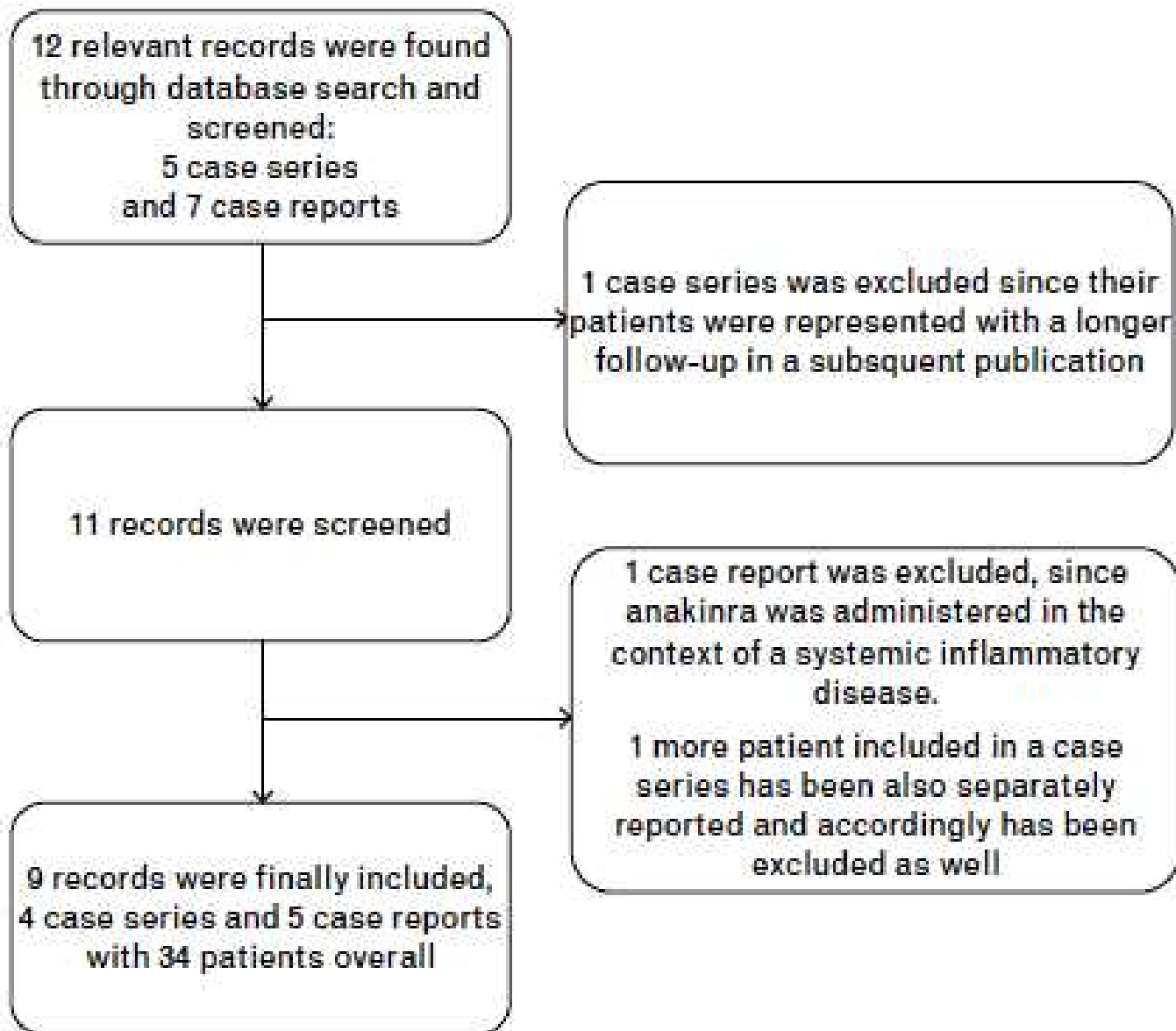
- Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης όλων των δημοσιευμένων περιπτώσεως ήταν να ελεγχθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στους παραπάνω ασθενείς.

# Μέθοδοι



- Ανασκοπήθηκαν όλες οι μελέτες σχετικές με χορήγηση Anakinra σε ασθενείς με ανθεκτική ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα οι οποίες δημοσιεύθηκαν έως τον Οκτώβριο 2014 σε όλες τις προσβάσιμες βάσεις δεδομένων.
- Όλες οι μελέτες που εντοπίστηκαν με σχετικό τίτλο, ελέγχθηκαν αρχικά σε επίπεδο περίληψης και κατόπιν εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας, ανακτήθηκαν σαν πλήρεις δημοσιεύσεις για περαιτέρω αξιολόγηση.





Flow diagram of included studies.

Main features of included studies (order by publication year)

Study	Location/year	Study type	Number of patients	Setting	Study design
1. Lazaros <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Greece/2014	Case series	10	Adult pts	Single center, retrospective
2. Finetti <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Italy/2014	Case series	14	11 pediatric and 3 adult pts	Multicenter (eight centers), retrospective
3. Emmi <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Italy/2014	Case report	1	Adult pt	
4. Picco <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Italy/2013	Case report	1	Pediatric pt	
5. Camacho-Lovillo and Méndez-Santos <sup>16</sup>	Spain/2013	Case report	1	Pediatric pt	
6. Scardapane <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Italy/2012	Case report	1	Pediatric pt	
7. Scott <i>et al.</i> <sup>21</sup>	UK/2011	Case series	2	Adult pts	Single center, retrospective
8. Cantarini <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Italy/2010	Case report	1	Adult pt	
9. Picco <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Italy/2009	Case series	3	Pediatric pts	Single center, retrospective
Nine records		Four case series, five case reports	34	17 pediatric pts (50%), 17 adults pts	One multicenter, eight single centers

Pt, patient; UK, United Kingdom.

# Αποτελέσματα συστηματικής μετανάλυσης

Table 2. Details on patients' demographics, clinical data, treatment protocols, follow-up and outcome

Study/ patient number	Age at first AN administration/ gender	Disease duration (months)	Number of recurrences before AN	Baseline treatment	Time to steroids withdrawal (days)	AN full dose-treatment duration (months)-tapering (Y/N)	Time to CRP normalization (days)	Follow-up (months)	REC during full-dose AN/tapering	REC after first AN discontinuation/ time to REC (days)	Free of disease with/without AN therapy (Y/N)
<b>Lazaros et al.<sup>10</sup></b>											
1	26/M	72	8	NSAID, COL, PN (10mg)	00	180 mg-8-N	7	46	N/A	Y/18+	N
2	26/F	18	6	NSAID, COL, PN (20mg)	10	100 mg-1,6-N	9	53	N/A	N	Y
3	19/F	12	8	NSAID, COL, PN (18mg)	20	100 mg-6-N	8	36	N/A	Y/32	Y
4	34/M	48	7	NSAID, COL	7	100 mg-12-Y	8	17	N/N	Y/34	N
5	23/M	37	5	COL, PN (30 mg)	120	100 mg-12-Y	8	35	N/N/	Y/18+	N
6	59/M	61	16	COL, PN (18 mg)	120	100 mg-12-Y	4	18	N/N/	N	Y
7	33/F	43	5	COL, PN (7.5mg)	30	100 mg-12-Y	6	18	N/N	Y/12+	N
8	74/F	50	9	NSAID, COL	6	100 mg-6-Y	6	8	N/N	-	N
9	43/M	12	4	COL, PN (7.5mg)	48	100 mg-12-Y	10	12	N/N/	-	N
10	51/F	15	14	PN (7.5mg)	60	100 mg-2-Y	3	7	N/N	-	N
<b>Finetti et al.<sup>12</sup></b>											
1	16/F	38	8	MTX, PN (0.125 mg/kg/d)	30	1.25 mg/kg/d-8-Y	7	37	N/N	-	N
2	14/F	8	4	COL, PN (0.5 mg/kg/d)	160	2 mg/kg/d-10-Y	7	32	N/N	N	Y
3	13/M	5	4	COL, MTX, PN (1 mg/kg/d)	190	1.2 mg/kg/d-4-Y	6	33	N/Y+	-	N
4	13/M	12	5	NSAID, COL, PN (0.05 mg/kg/d)	30	1.2 mg/kg/d-6-Y	8	14	N/Y+	-	N
5	13/M	3	3	PN (0.4)	30	1 mg/kg/d-8-Y	10	39	N/N	Y/7+	N
6	15/F	47	3	NSAID, CHC, AZA, PN (MP pulse)	3	1.2 mg/kg/d-7-Y	5	36	N/N	N	Y
7	15/M	3	4	NSAID, COL, PN (0.2 mg/kg/d)	30	1 mg/kg/d-13-Y	8	24	N/N	N	Y
8	13/M	33	5	NSAID, COL, PN (0.2 mg/kg/d)	210	1.5 mg/kg/d-9-Y	7	15	N/Y+	-	N
9	15/M	137	35	NSAID, PN (0.7 mg/kg/d)	30	1 mg/kg/d-12-Y	7	30	N/N	N	Y
10	14/F	11	6	NSAID, COL, PN (0.25 mg/kg/d)	60	1.2 mg/kg/d-7-Y	7	39	N/Y+	-	N
11	26/M	48	18	NSAID, COL, PN (0.2 mg/kg/d)	30	1.2 mg/kg/d-2-Y	15	35	N/Y+	-	N
12	25/M	34	38	NSAID, COL, PN (0.1 mg/kg/d)	30	1.5 mg/kg/d-7-Y	15	48	N/N	Y/30+	N
13	33/M	12	11	NSAID, COL, PN (0.2 mg/kg/d)	30	1.2 mg/kg/d-6-N	NA	6	N/A	-	N
14	14/M	8	3	COL, PN (0.7 mg/kg/d)	30	1 mg/kg/d-12-Y	10	40	N/N	N	Y
<b>Picco et al.<sup>11</sup></b>											
1	16/F	7	2	COL, PN (0.5 mg/kg/d)	120	1 mg/kg/d/1.5-N	2	7	N/A	Y/18+	N
2	14/M	35	3	COL, PN (1 mg/kg/d)	NA	1 mg/kg/d-0-N	NA	6	N/A	Y/7+	N
3	18/F	50	7	MTX, PN (NA)	NA	1.25 mg/kg/d-0.3-N	5	7	N/A	Y/-30+	N
<b>Scott et al.<sup>14</sup></b>											
	33/F	~12	4	COL, PN (NA), MTX	NA	NA/NA/Y	NA	18	N/A	Y/7+	N
	28/M	~43	9	COL, steroids, etanercept	NA	NA/NA/NA	NA	-60	N/A	N	NA
<b>Ermi et al.<sup>13</sup></b>											
	64/F*	15	NA	COL, PN (NA)	NA	100 mg-8-N	NA	8	N/A	-	N
<b>Picco et al.<sup>15</sup></b>											
	7/M	8	3	PN (1 mg/kg/d)	15	1 mg/kg/d-12-Y	NA	>48	N/Y+	-	N
<b>Carneiro-Lovillo and Mendez-Santos<sup>16</sup></b>											
	11/M	18	3	NSAID, COL, PN (0.15 mg/kg/d)	90	0.7 mg/kg/d-10-Y	NA	12	N/N	-	N
	26/F	36	NA	COL, PN (25 mg)	NA	100 mg-6-N	NA	6	N/A	-	N
<b>Carlieri et al.<sup>17</sup></b>											
24 patients 20M	28.8 ± 17.1 (18.0-55.0%) / 14F (58.3%)	21.0 ± 23.2 (18)	5.2 ± 7.3 (8)	*steroids/94% PN 17.5 ± 15.1 mg (7.3 - 3.4 ± 0.4 mg/kg/d d (0.3) NSAID:4-4% COL:79%	82 ± 54 (30)	<sup>b</sup> 1.04 ± 1.4 mg (100) or 1.1 ± 0.2 mg/kg/d (1.2) - 3.2 ± 4.5 (10) - 22 out of 24 (91.7%)	7.1 ± 3.2 (7)	28.2 ± 19.4 (26)	0% / 1 in 22 pts out of 22 pts subjected to tapering (23%)	In 12 out of 18 who discontinued AN (66.7%) / 18.1 ± 10.4 (15)	Eight out of 24 (33.3%)

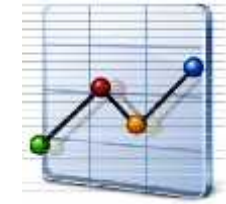
With gray ash highlighted, the reports screened along with the relevant references and below them, with numbers the patients included in each one. In the last row, data are presented in bold as mean ± SD with median values in parenthesis. In brackets are reported results as percentages. + indicates those patients who underwent anakinra re-administration due to recurrence either during dose tapering or after anakinra discontinuation. - Means that this measure does not apply in that specific case. An, anakinra; AZA, azathioprine; CHC, chloroquine; COL, colchicine; CRP, C-reactive protein; F, female; M, male; MP, methylprednisolone; MTX, methotrexate; N, no; NA, nonavailable; NA, relevant data have not been reported; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PN, prednisone; P, patient; REC, recurrence; Y, yes.\* These patients have been found to carry TRAF3 (TNF receptor-associated periodic syndrome) mutations. <sup>b</sup>Some authors administered a fixed dose whereas others were weight-adjusted (mainly in pediatric cases). The same applies also to anakinra dosage.

# Αποτελέσματα συστηματικής μετανάλυσης

Συνολικός αριθμός ασθενών	*34 (20 άρρενες)
Ηλικία πρώτης χορήγησης AN	18.5 έτη
Διάρκεια νόσου	16 μήνες
Αριθμός υποτροπών προ AN	6
Χορηγούμενα φάρμακα πριν την έναρξη AN	Κορτικοστεροειδή:94% (πρεδνιζόνη 7.3mg) ΜΣΑΦs:44% Κολχικίνη:79%

\*Data are presented as median values.





Χρόνος μέχρι την απόσυρση κορτικοστεροειδών	30ημέρες*
Δόση AN	100 mg/d (sc)
Διάρκεια Θεραπείας	10 months
Χρόνος μέχρι ομαλοποίηση της CRP	7 days
Μείωση δόσης (Tapering)	65%
Υποτροπή υπό πλήρη δόση AN	0%
Υποτροπή κατά τη διάρκεια του tapering	26%
Χρόνος μέχρι την εμφάνιση υποτροπής	15 days
Περίοδος παρακολούθησης	26μήνες
Ασθενής ελεύθεροι νόσου μετά τη διακοπή του φαρμάκου	23.5%
*Data are presented as median values.	



# Συζήτηση



## Αντιμετώπιση Ανθεκτικής ιδιοπαθούς υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας

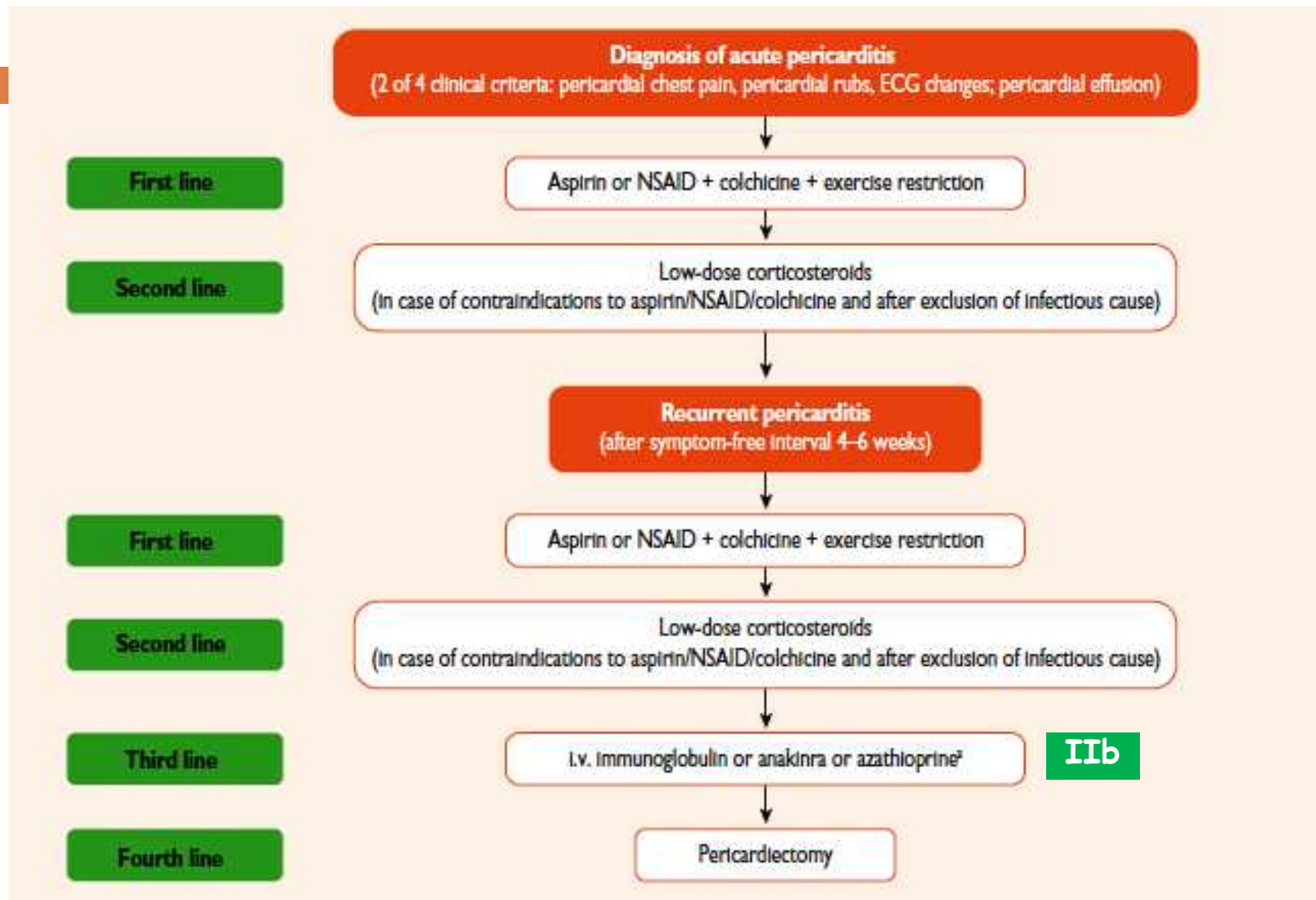
- Συνδυασμός καθιερωμένων φαρμάκων (ΜΣΑΦ + κορτικοστεροειδή + κολχικίνη)
- Κλασσικά ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη)
- Ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες (IV χορήγηση)
- Anakinra
- Περικαρδιεκτομή (έσχατη λύση)

Imazio M, Lazaros G, et al. *Nat Rev Cardiol* 2015 Aug 11. doi: 10.1038/nrcardio.2015.115.

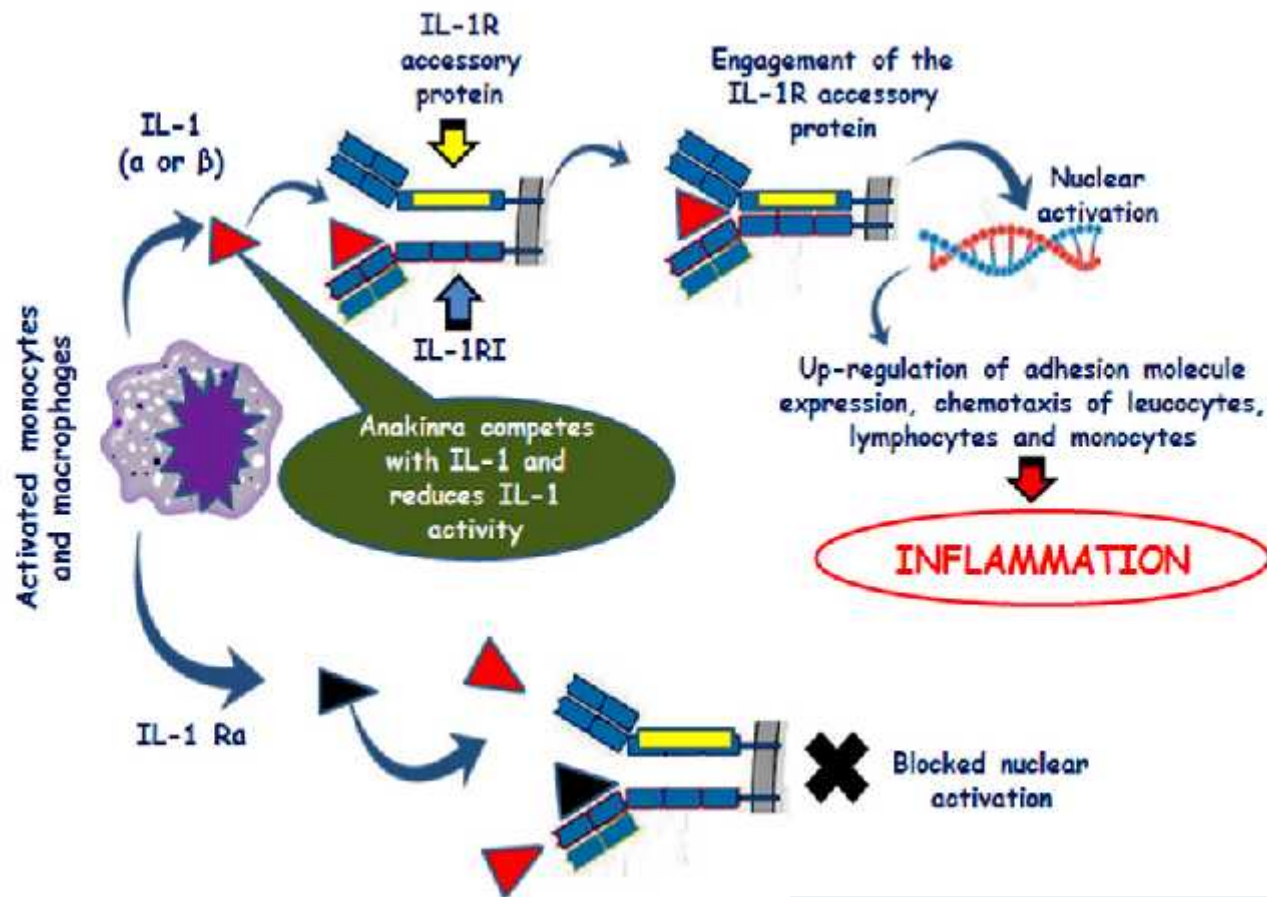
Lazaros G, Vlachopoulos C, Stefanadis C. *Hellenic J Cardiol* 2009 ;50:345-351.

Imazio M, et al. *Circulation* 2010;121:916-928.

## 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases



# Μηχανισμός δράσης του Ανακινρα



IL-1=Interleukin-1

IL-1RI=Interleukin-1 receptor type I

IL-1 Ra= Interleukin-1 receptor antagonist



Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis.  
Initial experience in 10 adult cases

George Lazaros,<sup>1</sup> Panagiotis Vasileiou,<sup>1</sup> Christos Koutsianas,<sup>2</sup>  
Katerina Antonatou,<sup>2</sup> Christodoulos Stefanadis,<sup>1</sup> Dimitrios Pectasides,<sup>2</sup>  
Dimitrios Vassilopoulos<sup>2</sup>

- 10 adult patients, one center retrospective study.

Table 1 Details on patient demographics, treatment, and patient course during anakinra therapy

#	Age (years)	Sex	Disease duration (months)	Number of recurrences	Prior medications*	Baseline medications† (dose, mg/d)	Baseline CRP (mg/dL) (time to remission in days)	Time to corticosteroid discontinuation (months)	Time to first recurrence after anakinra D/C (days)	Total follow-up (months)	Anakinra re-its	Total number of recurrences after anakinra D/C
11	26	M	12	8	ASA, NSAID, Colchicine, CS, AZA	NSAIDs, Colchicine, CS 0.6 mg/d	9.0	6	25	49	Yes	3
21	36	F	18	6	NSAIDs, Colchicine, CS	NSAIDs, Colchicine, CS 0.6 mg/d	10	1.5	No recurrence	53	No	0
31	19	F	12	8	ASA, NSAID, Colchicine, CS	NSAIDs, Colchicine, CS 0.5 mg/d	20	6	32	35	No	1
4	34	M	48	7	ASA, NSAID, Colchicine, CS	NSAIDs, Colchicine	NA	12	8	17	Yes	1
5	32	M	37	5	NSAIDs, Colchicine, CS	Colchicine, CS 0.6 mg/d	10	12	15	36	Yes	1
6	59	M	61	15	ASA, NSAID, Colchicine, CS, AZA	Colchicine, CS 0.5 mg/d	24	12	No recurrence	15	No	0
7	53	F	48	5	NSAIDs, Colchicine, CS	Colchicine, CS 0.5	28	12	12	18	Yes	1
8	34	F	50	9	NSAIDs, Colchicine, CS	NSAIDs, Colchicine	28	8	NA	8	NA	NA
9	43	M	12	4	NSAIDs, Colchicine, CS	Colchicine	29	12	NA	12	NA	NA
10	51	F	15	14	NSAIDs, Colchicine, CS	CS 0.6	60	7	NA	7	NA	NA
	43±16 (26)		37±22 (42)	14±2.7 (3)			34±52.0 (25.6-42.2)	53±44 (27.5)	63±27.7 (30)	34±18 (17.5)		

Recurrence rate after an. discontinuation ~70%

+ Anakinra was proved a rapidly acting, highly effective and safe overall agent but...

# Συμπεράσματα



♥ Η χορήγηση Ανακινρα σε ασθενείς με ανθεκτική ΙΥΠ αποδεικνύεται εξαιρετικά αποτελεσματική και καλώς ανεκτή φαρμακευτική προσέγγιση, η οποία επιτρέπει μεταξύ άλλων την ταχεία αποδέσμευση από τα κορτικοστεροειδή.

♥ Οι συχνές υποτροπές μετά τη διακοπή του φαρμάκου προβληματίζουν και πιθανά παραπέμπουν σε ενδεχόμενη αναθεώρηση του πρωτοκόλλου χορήγησης του φαρμάκου.




Ευχαριστώ για την προσοχή σας





Back-up slides

- 
- 3.000 νέες περιπτώσεις περικαρδίτιδας ετησίως στην Ελλάδα.
  - 150 περιπτώσεις ανθεκτικής ιδιοπαθούς υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.
  - Ετήσιο κόστος 8.500 ευρώ ανά ασθενή.
  - Συνολικό κόστος 1.275.0000 ευρώ.