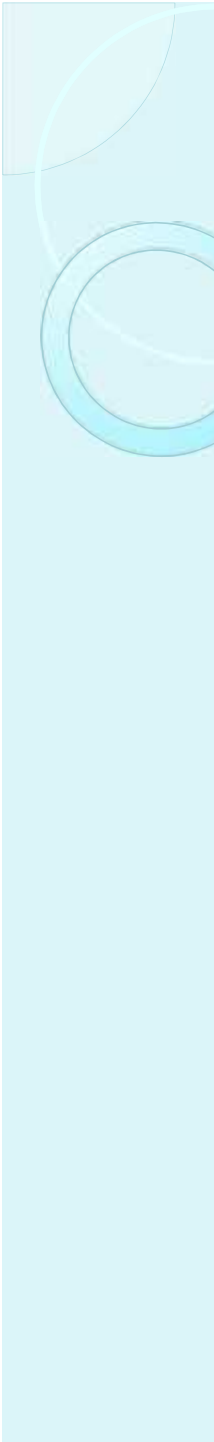




## Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

**Πατερομιχελάκη Κατερίνα**

Ειδικευόμενη Ρευματολογικής Κλινικής, ΠΑΓΝΗ



Γυναίκα 71 ετών με διάγνωση οροαρνητικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας με κύριες εκδηλώσεις:

- Διαβρωτική συμμετρική πολυαρθρίτιδα μικρών αρθρώσεων άνω και κάτω άρων
- Στοιχεία νοσήματος συνδετικού ιστού: φωτοευαισθησία, τριχόπτωση, ANA 1:320, ENA screen αρνητικό, DNA κριθίδια αρνητικά, C3 C4 κφ



## Λοιπό ατομικό αναμνηστικό

- BMI:43kg/m<sup>2</sup>
- Αρτηριακή υπέρταση
- Κατάθλιψη
- Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια
- Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή

## Προηγούμενες Θεραπείες - cDMARDs

cDMARDs	Αίτιο διακοπής
Υδροξυχλωροκίνη (1996 - σήμερα)	Συνεχίζεται
Αζαθειοπρίνη (1996 - 5/2006)	Λευκοπενία
Μεθοτρεξάτη (3/2009 - 3/2013)	Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας
Λεφλουνομίδη (3/2013 - 2/2017)	Γαστρεντερικά ενοχλήματα

## Προηγούμενες Θεραπείες - bDMARDs

bDMARDs	Αίτιο διακοπής
Tocilizumab (6/2014 - 11/2014)	Πρωτογενής αστοχία
Rituximab (11/2014, 2gr)	Πρωτογενής αστοχία
Abatacept (7/2015 – 10/2017)	Δευτερογενής αστοχία
Infliximab (12/2017-8/2018)	Αλλεργικό εξάνθημα

## Τρέχουσα αγωγή

- Tofacitinib 5mg x 2 (έναρξη 12/18)
  - Hydroxychloroquine 400mg
  - Prednisolone 5mg
- Χαμηλή ενεργότητα της νόσου με το Tofacitinib  
Κατά την τελευταία εκτίμηση DAS28(ESR): 3.1, TJC: 2/28,  
SJC: 0, PGA: 20, TKE: 18mm/h



## Παρούσα νόσος

- DVT κάτω άκρων άμφω εννέα μήνες μετά την έναρξη Tofacitinib
- Triplex φλεβών: θρόμβωση της οπίσθιας και πρόσθιας κνημιαίας φλέβας και της ελάσσονος σαφηνούς άμφω, καθώς και της ιγνυακής αριστερά

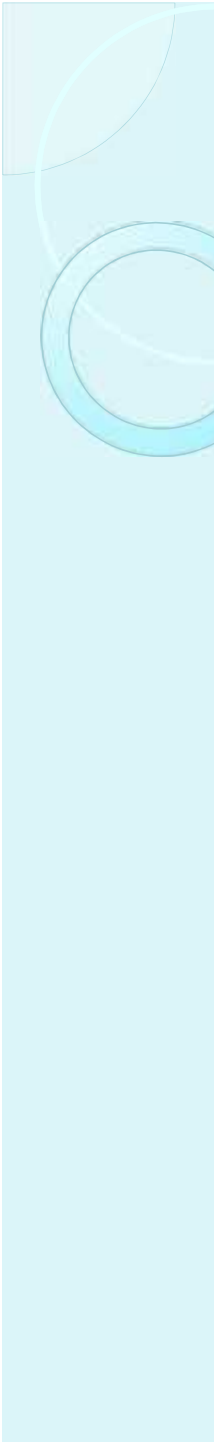


- **Post marketing κλινική μελέτη** μετά από αίτημα του FDA σε ασθενείς με RA υπό methotrexate, για εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου, επίπτωσης καρκίνου και σοβαρών λοιμώξεων:
  1. Tofacitinib (5 mg δύο φορές την ημέρα) που είναι η εγκεκριμένη δόση για RA
  1. Tofacitinib (10 mg δύο φορές την ημέρα)-υψηλότερη δόση  
σε σύγκριση με anti-TNF-a



## Στοιχεία εσωτερικής ανάλυσης:

- Tofacitinib (10 mg δύο φορές την ημέρα )= **19 περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής σε 3,884** ασθενο-έτη παρακολούθησης
- anti-TNF-a = **3 περιπτώσεις σε 3,982** ασθενο-έτη παρακολούθησης
- Tofacitinib (10 mg δύο φορές την ημέρα )= **45 περιπτώσεις θανάτων από κάθε αιτία σε 3,884** ασθενο-έτη παρακολούθησης
- anti-TNF-a = **25 περιπτώσεις σε 3,982** ασθενο-έτη παρακολούθησης



Ασθενείς  $\geq 50$  ετών με  $\geq 1$  καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου που λαμβάνουν Xeljanz 10mg x 2 εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση ΠΕ, DVT, αρτηριακών θρομβώσεων

FDA warns:

- Αποφυγή Xeljanz σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρόμβωση
- Διακοπή του φαρμάκου και προσεκτική εκτίμηση των ασθενών με συμπτώματα θρόμβωσης
- Για την ελκώδη κολίτιδα χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για το μικρότερο δυνατό διάστημα που απαιτείται για να επιτευχθεί η θεραπευτική απόκριση



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots.** The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)  
28-31 October 2019 /EMA/584781/2019

Ασθενείς  $\geq 65$  ετών θα πρέπει να λαμβάνουν Tofacitinib μόνο εφ' όσον δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική θεραπεία, καθώς παρατηρήθηκε **αυξημένος κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις** σε αυτή την ομάδα

**Ο κίνδυνος θρομβώσεων ήταν υψηλότερος σε όλους τους ασθενείς που λάμβαναν Xeljanz vs anti-TNF.** Περαιτέρω αύξηση του κινδύνου σημειώθηκε με τη δόση των 10mg x2 και με τη μακροχρόνια χρήση

## STAT3: Προστασία των αγγείων και του μυοκαρδίου από τη φλεγμονή;

- Η STAT3 των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου έχει σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση

Endothelial Cells Require STAT3 for Protection against Endotoxin-induced Inflammation

*J Exp Med. 2003*

- Η STAT3 επάγει την έκφραση καρδιοπροστατευτικών γονιδίων, έχει αντιφλεγμονώδη και αντινωτική δράση στο μυοκάρδιο

Roles of STATs signaling in cardiovascular diseases

*Landes et al. Bioscience 2012*

- Μπορεί η αναστολή της προστατευτικής δράσης της STAT3 από τους Jak inh να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων ;



## Ερωτήματα

- Ποιος ο ρόλος του μονοπατιού JAK/STAT στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων- αγγειακού ενδοθηλίου;
- Η εκλεκτική αναστολή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θρομβώσεων;
- Η αυξημένη συχνότητα θρομβώσεων είναι τελικά δόσοεξαρτώμενη; ή class effect;



Ευχαριστώ πολύ