

# Enfermedad de Still del adulto tratada con terapia biológica. Experiencia clínica

## II curso de enfermedades autoinmunes

Susana Holgado Pérez

Barcelona, 27 de septiembre 2014

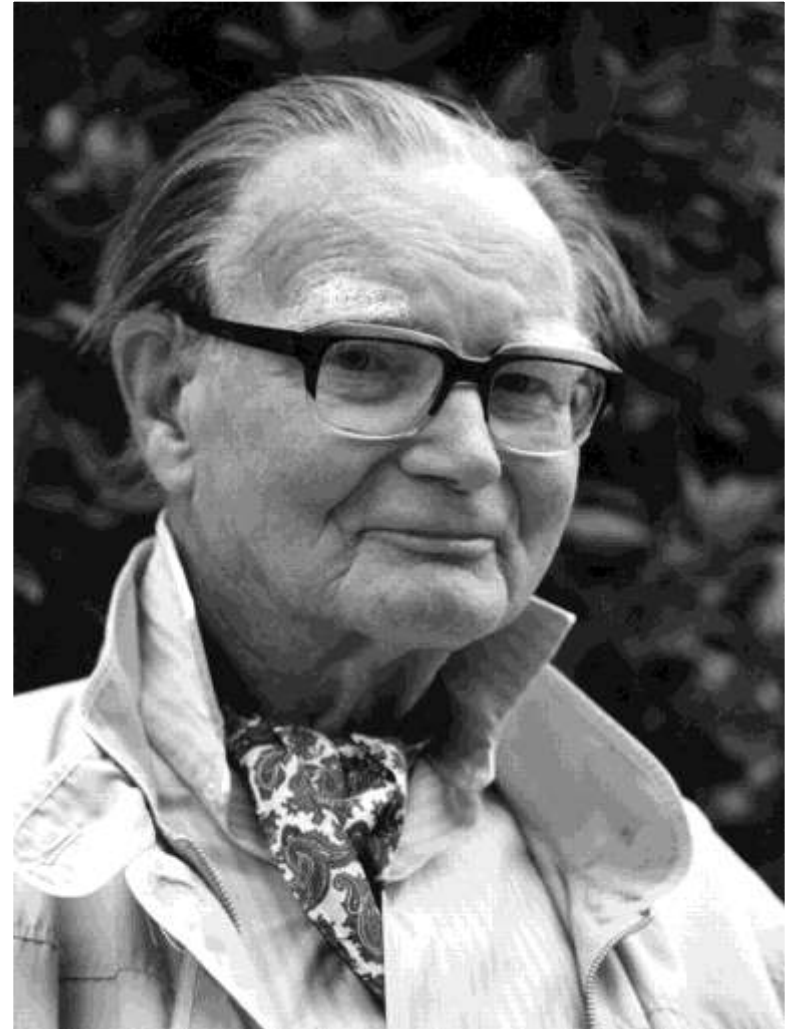
“Sin conflicto de intereses”

pero

“Sí, intereses conflictivos”

1 y 34 casos por 1.000.000 h/año

Monocíclico	44%
Policíclico	26%
Crónico	30%



Bywaters E. Rheumatology 2003;42:1025-1027

# “Cada Still merece un traje”

Dr. Olivé

20%

AINE o AAS

80%

Prednisona

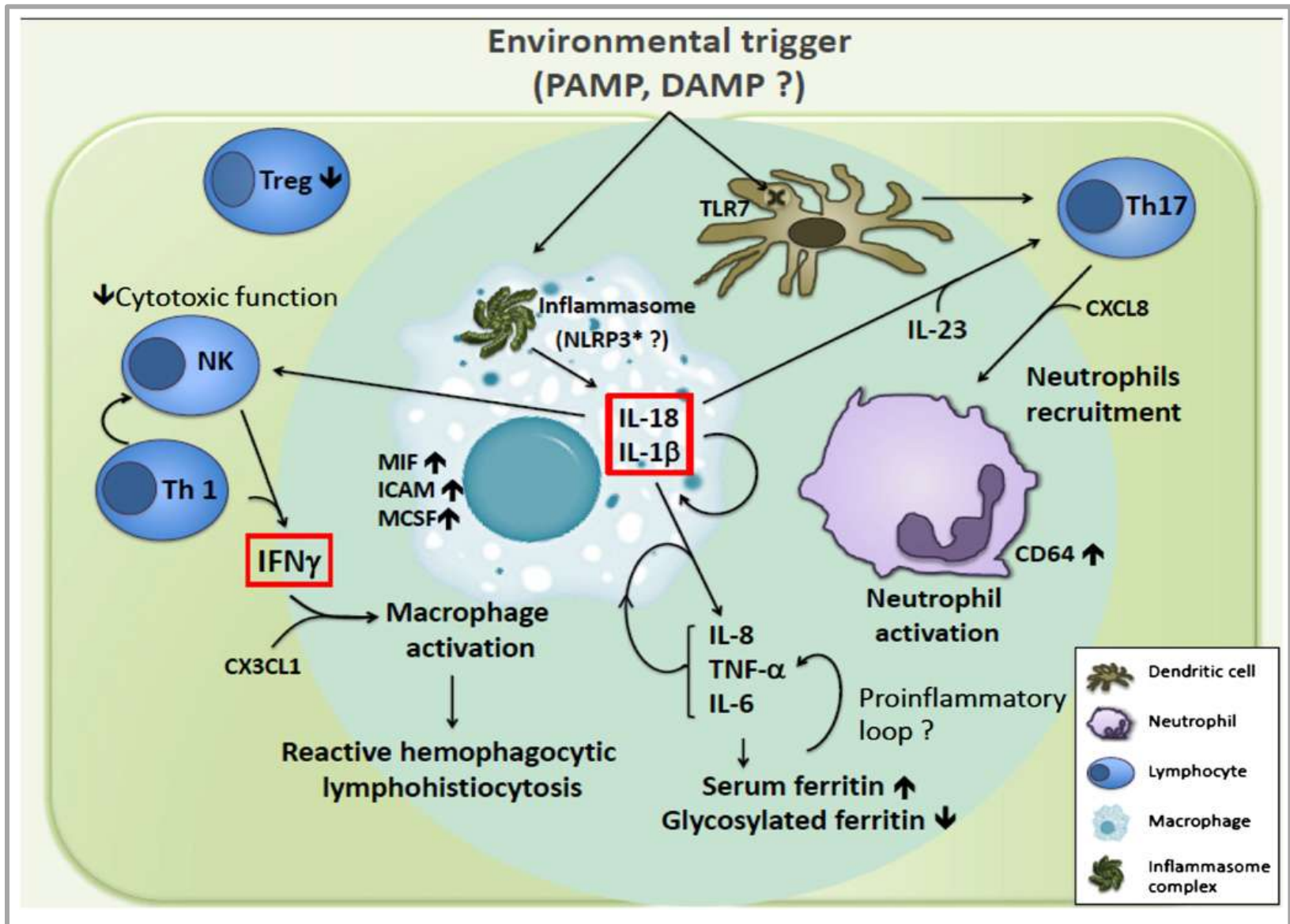
50%

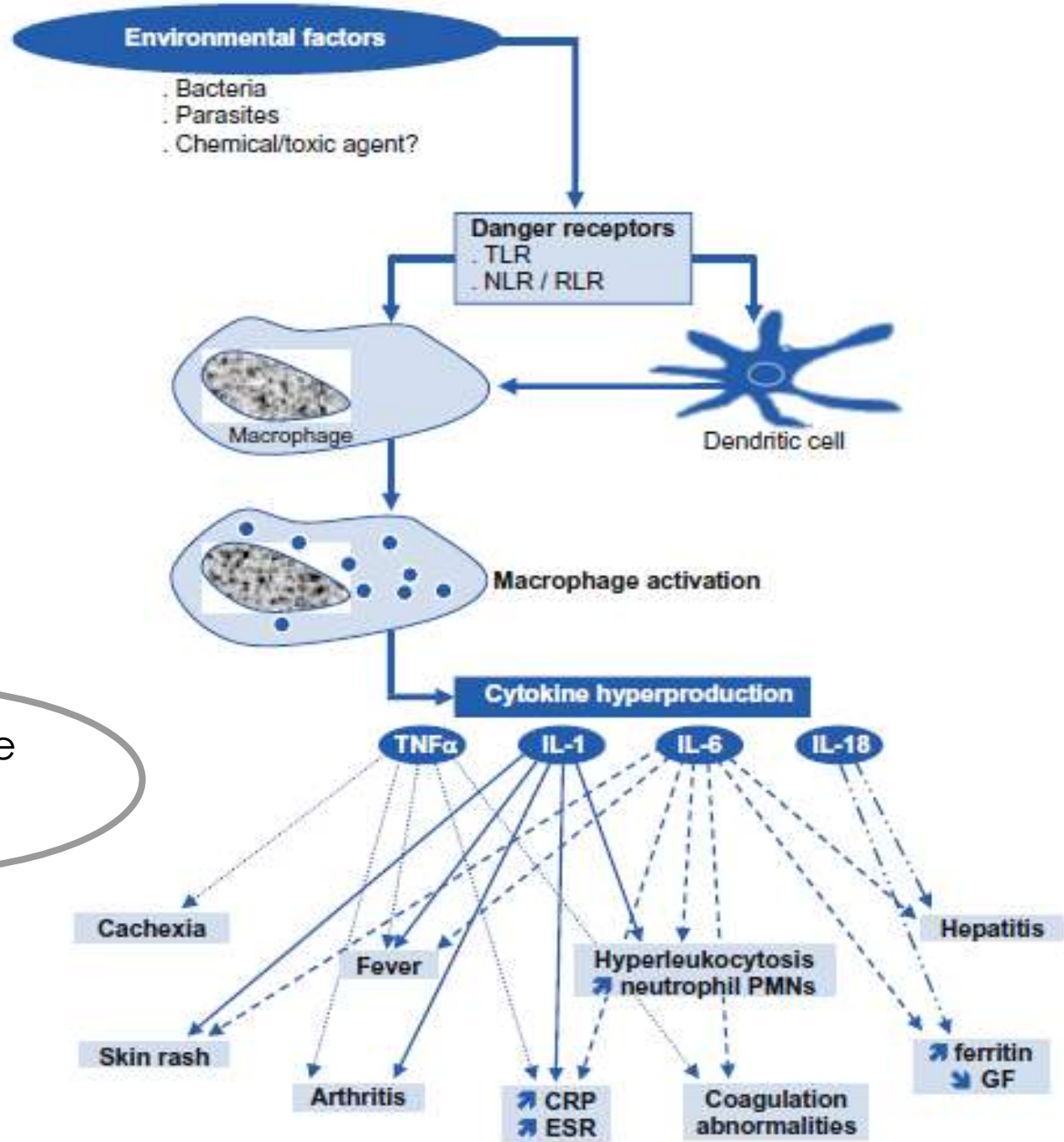
Metotrexato

20%

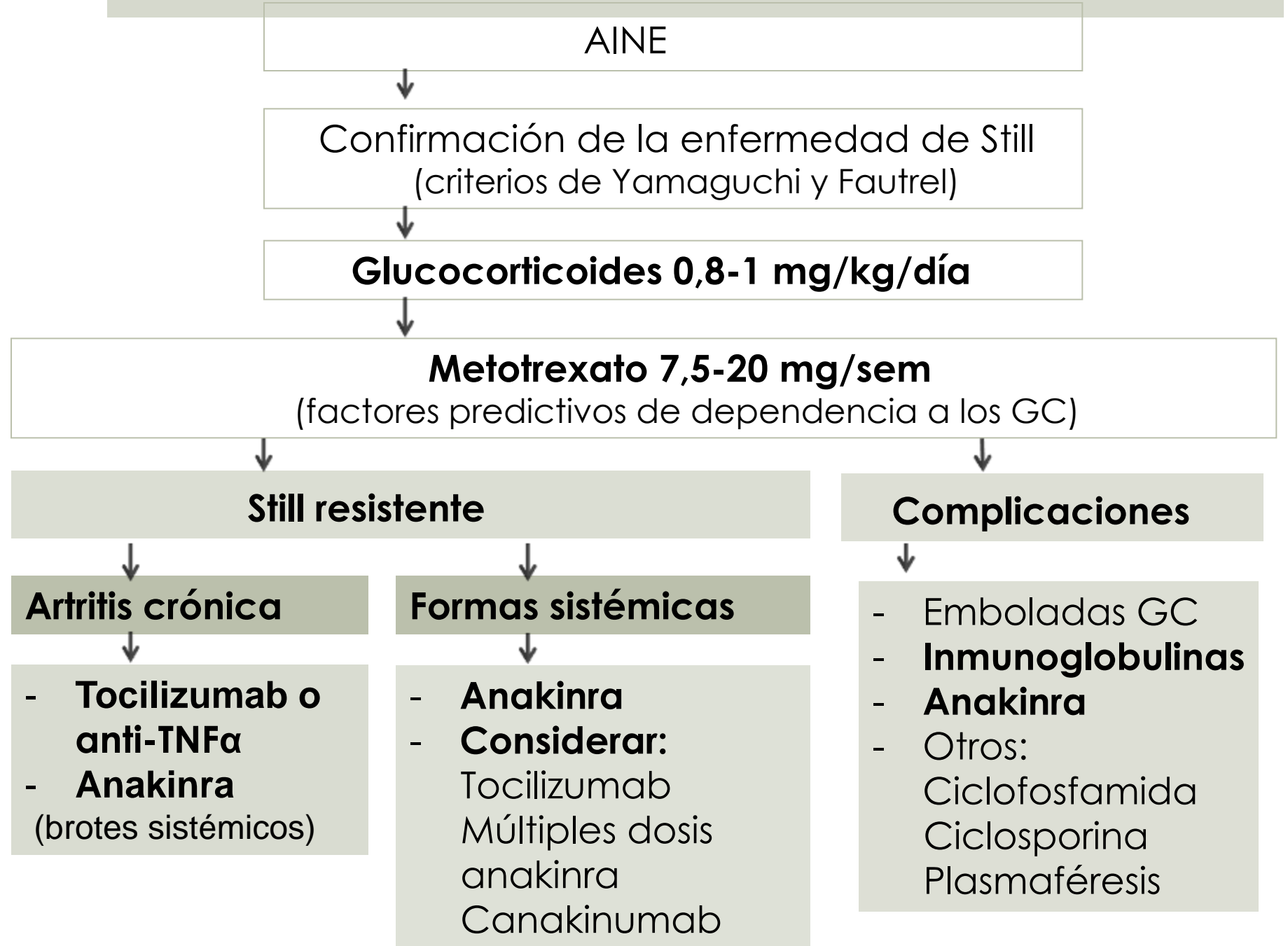
Anti-IL1 o anti IL-6

Anti-TNF u  
Otros





Tormenta de citocinas



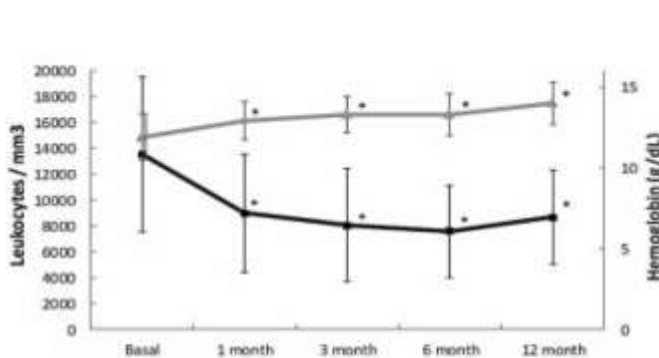
# Tocilizumab

n=34	
Edad, media $\pm$ SD, años	38,7 $\pm$ 16,1
Duración previa STILL, años	4,2
<b>Tratamientos previos</b>	<b>n (%)</b>
-No biológico	
MTX	31 (91,2)
Otros	11
-Biológico	
Anakinra	14 (41,2)
Etanercept	7 (20,6)
Adalimumab	7 (20,6)
Rituximab	6 (17,6)
Infliximab	4 (11,8)
Abatacept	2 (5,9)
<b>Tratamiento concomitante</b>	
Glucocorticoides	22 (64,7)
Metotrexato	18 (52,9)
Hidroxicloroquina	1 (2,9)

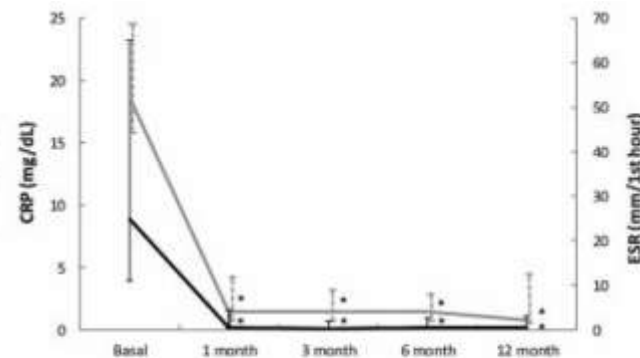
8 mg/Kg/4 sem	17 (50,0)
6 mg/Kg/4 sem	4 (11,8)
4 mg/Kg/4 sem	3 (8,8)
8 mg/Kg/2 sem	10 (29,4)



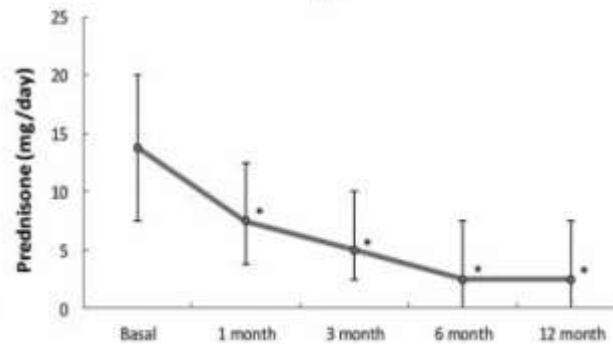
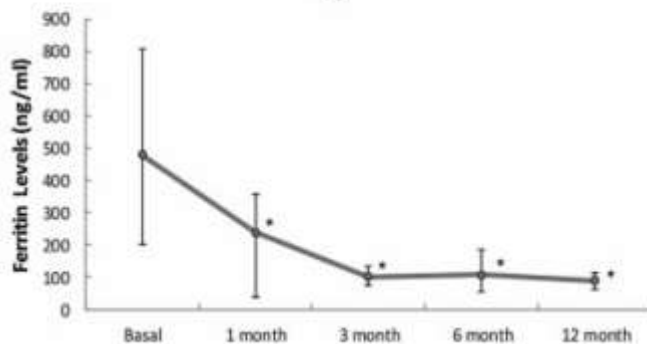
Respuesta al tratamiento	Basal (%)	12 meses(%)
Artralgia/artritis	97,1	32,4
Fiebre	58,8	5,9
Exantema	58,8	5,9
Linfadenopatías	29,4	0
Espleno/hepatomegalia	11,8	0
Pleuritis/Pericarditis	8,8	0



C



D



# Tocilizumab

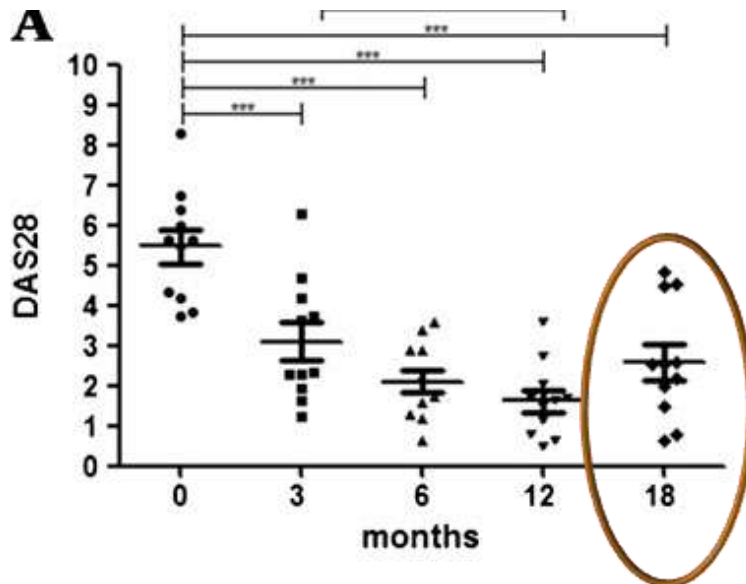
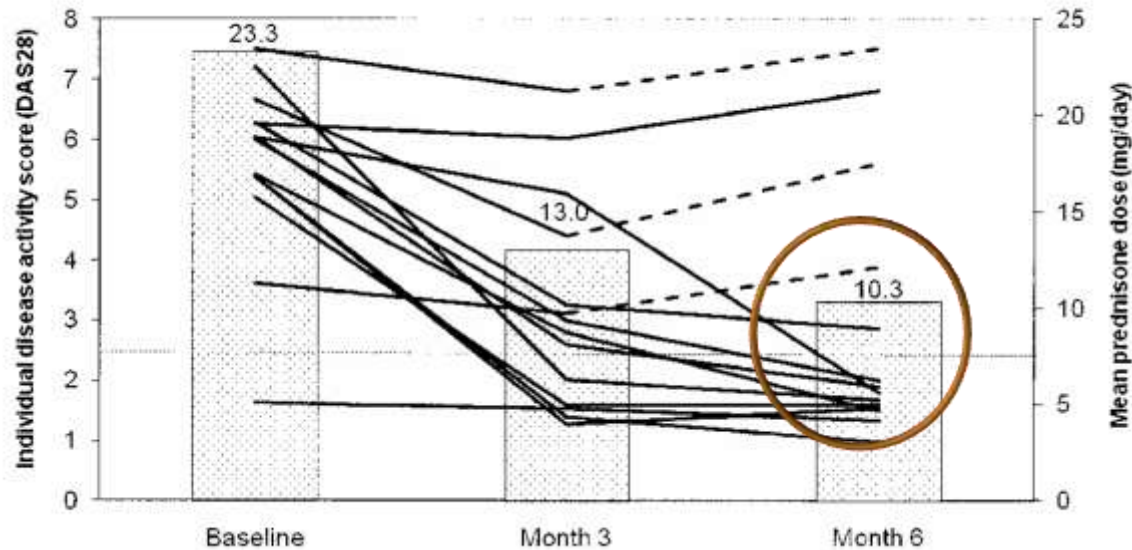
DAS 28 < 2,6 57%

Puechal X et al.  
Arthritis Care Res  
2011;63:155-159

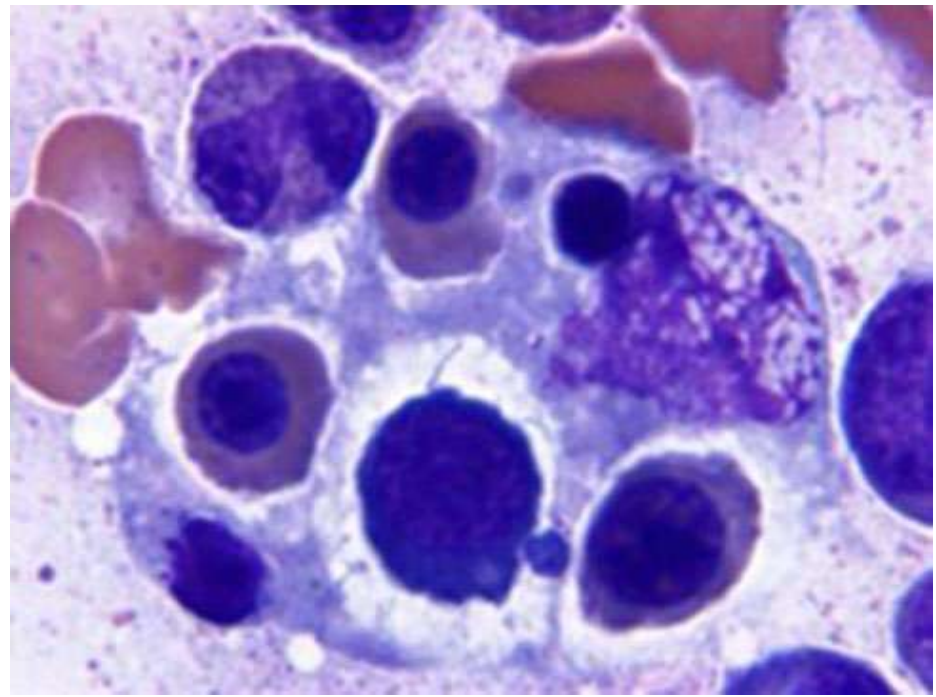
DAS 28 < 2,6 82%

8/11 (72,72%)

Cipriani P et al.  
Clin Rheumatol  
2014;33:49-55

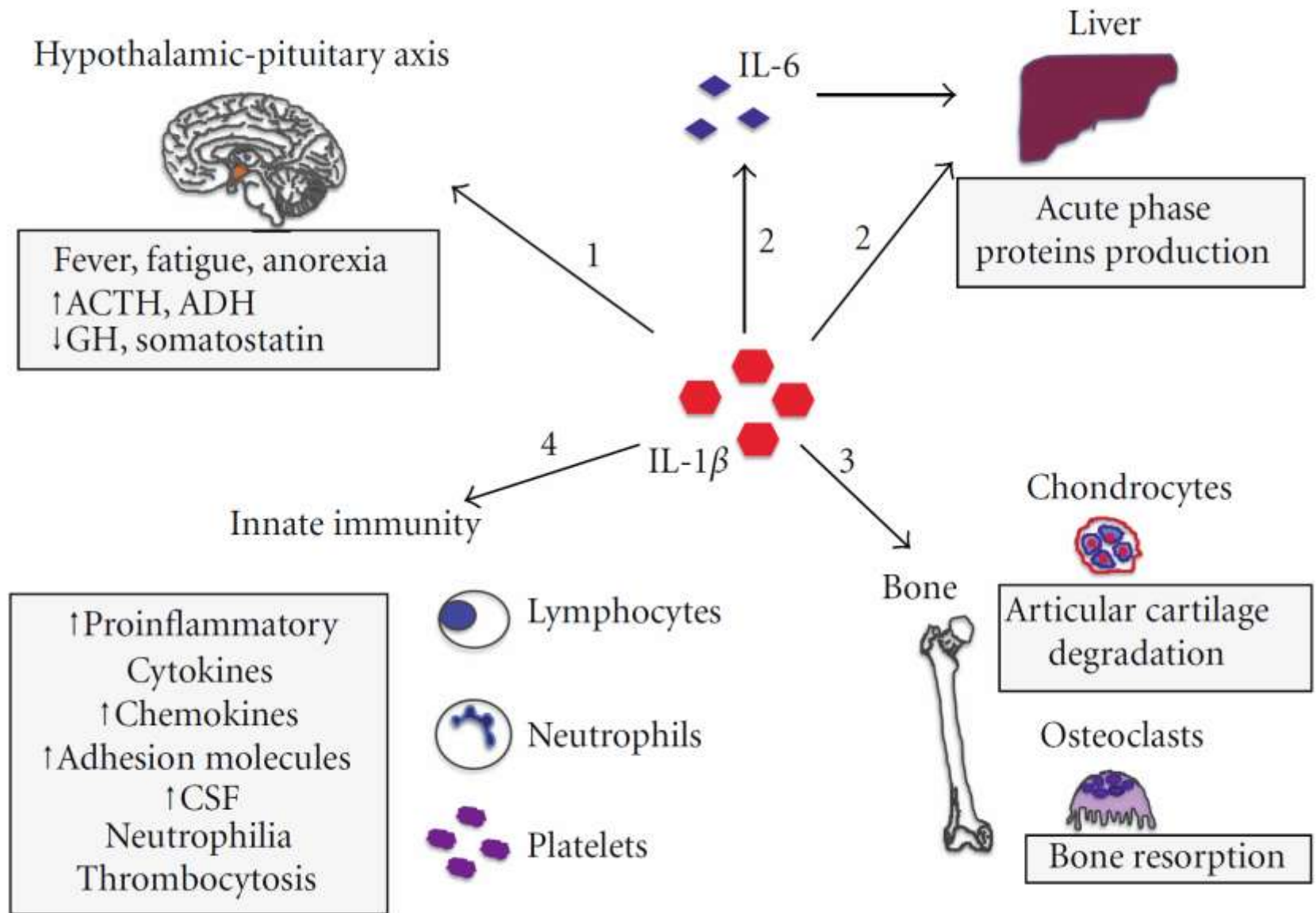


# Síndrome de activación macrofágico



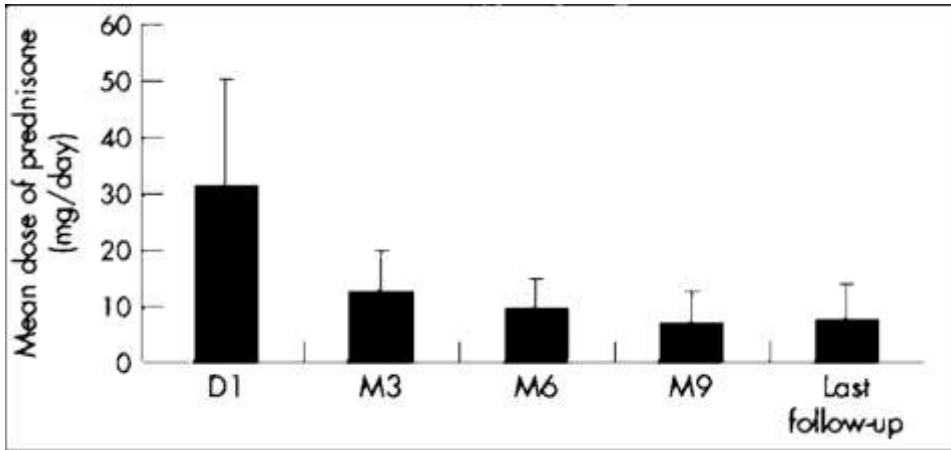
# Tocilizumab

- Eficaz sobre las manifestaciones sistémicas y articulares
- Precoz normalizando los reactantes fase aguda
- Ahorrador de glucocorticoides
- Vigilancia ante el síndrome de activación macrofágico



# Anakinra

	Basal (n=27)	Mes 1 (n=27)	Mes 3 (n=23)	Mes 6 (n=20)	Mes 12 (n=16)
Clínica articular (%)	88,9	51,9	40,7	22,2	18,5
Fiebre (%)	81,5	22,2	14,8	0	7,4
Exantema (%)	62,9	3,7	11,1	0	3,7
Leucocitos/mm <sup>3</sup> media (DE)	15600±7263	8519±3822	7745±2799	8362±2193	8761±2589
VSG (mm/h), media	63	16	19	8	6
PCR (mg/dl), media	6,9	0,4	0,5	0,4	0,3
Dosis prednisona (mg/d) media (DE)	26,3±22,6	22,5±21,9	13,6±12,9	6,3±4,8	7,2±10,1

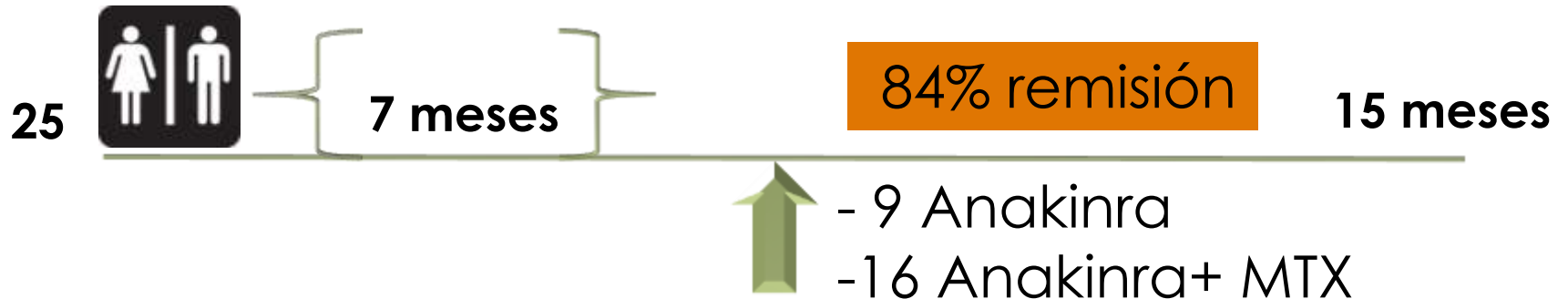


Reducción GC entre un 45-95%

Anakinra	N(%)	Comentario	Tratamiento 23 m		
Activo	16(57)	<b>Remisión completa</b> (sistémicos 7; articular 5)	12	Dosis estandar	10
		<b>Respuesta parcial</b> (sistémicos 3; articular 1)	4	Dosis espaciada	6
Retirada remisión	3(11)	Sistémicos Articular	1 2	–	
Retirada otras razones	9(32)	Pérdida eficacia	4	Anti-TNFa	1
		Efectos secundarios	2	Rituximab	2
		Respuesta insatisfactoria	2	Tozilizumab	1
		Gestación	1	Metotrexato+GC	1
				No conocido	3
			1	Ninguno	1

1.-Lequerre T. Ann Rheum Dis 2008;67: 302-308  
 2.-Giampetro C. Arthritis Care and Res 2013;65:822-826

# Anakinra



- ❑ Remisión clínica a los 15 días de iniciado Anakinra
- ❑ No hubieron diferencias entre ambos grupos
- ❑ En 35% se pudo espaciar la dosis y en un 40% se retiró



# Anakinra

- ▣ Resolución de la clínica de forma muy precoz
- ▣ La respuesta se mantiene a largo plazo
- ▣ Disminución de los glucocorticoides y retirada > 50%
- ▣ Más efectivo si se administra de forma precoz
- ▣ Seguro y bien tolerado

# Infliximab

	n	Tipo Still	Respuesta	No Respuesta
Aeberli D et al (2002)	2	Crónica	0	2
Kokkinos A et al (2004)	4	Crónica	4	0
Kraetsch HG et al (2004)	6	Crónica	6	0
Huffstutter JE et al (2004)	2	Crónica	2	0
Bonilla Hernan et al (2004)	2	Crónica	2	0
Fautrel B et al (2005)	15	Crónica	9	2
Suematsu R et al (2012)	9	Crónica	4	5

## Anti-TNFa: estudio observacional de 20 casos

	Total n=25	Etanercept n=10	Infliximab n=15
Duración tratamiento (meses)	9	9	10
Remisión completa	5	1	4
Respuesta parcial	16	8	9
Fallo	4	2	2

### Clínica predominante:

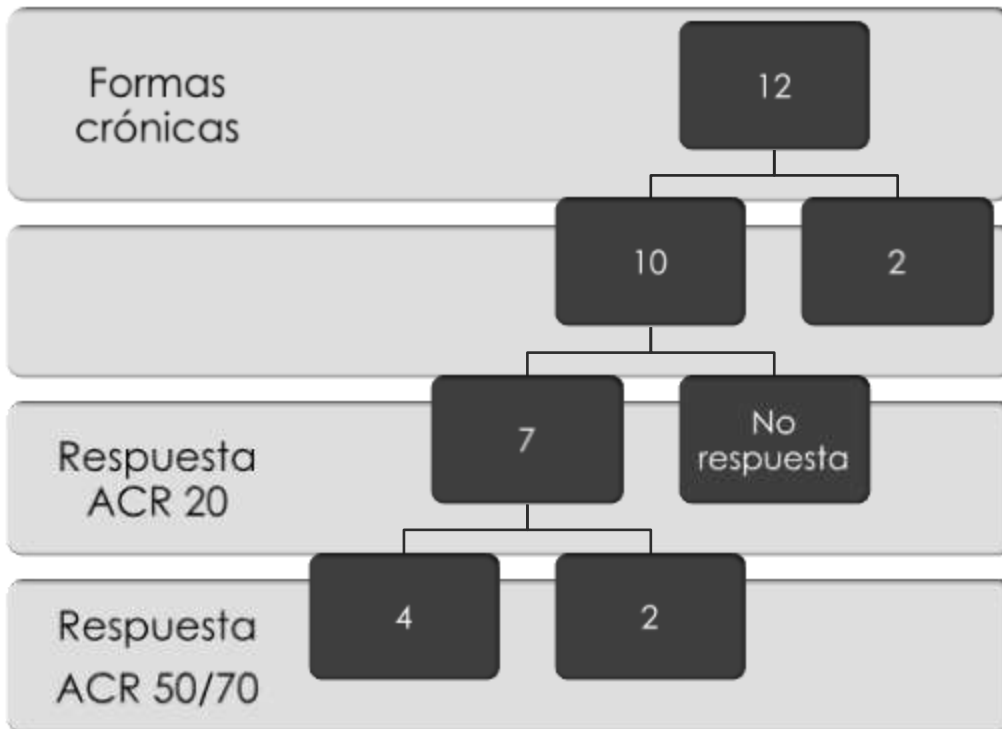
Artritis crónica → 15

Forma sistémica → 5

# Etanercept

	n	Tipo Still	Respuesta	No respuesta
Husni et al (2002)	12	Crónica	7	3
Fautrel et al (2005)	10	Crónica	1	3
Kumari et al (2006)	1	Crónica	1	0
Riera et al (2008)	2	Crónica	1	1
Franchini et al (2010)	2	Crónica	1	1
Rech et al (2011)	1	Crónica	1	0
Suematsu et al (2012)	4	Crónica	1	3

# Etanercept



# Anti-TNF $\alpha$

- ▣ Anti-TNF $\alpha$  en formas poliarticulares resistentes
- ▣ Infliximab parece más eficaz que etanercept
- ▣ Eficacia limitada tiempo
- ▣ Necesidad de cambio a otro biológico 50% casos

# Rituximab y Abatacept

- 1 hipertensión pulmonar
- 1 microangiopatía trombótica
- 3 resistentes

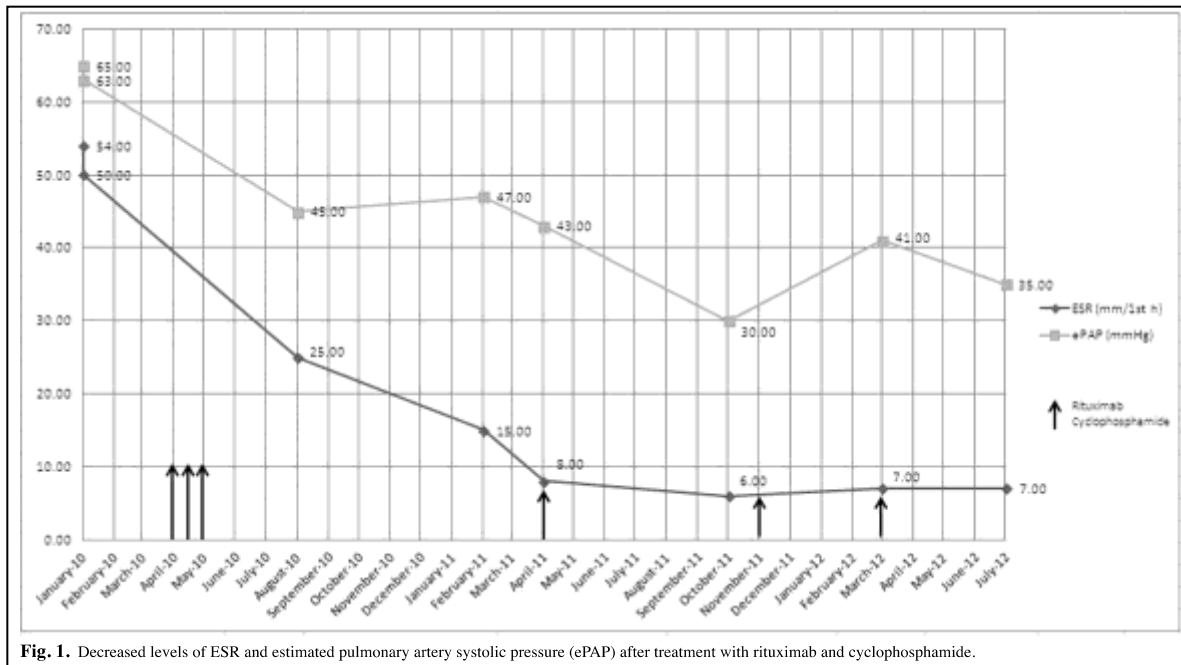
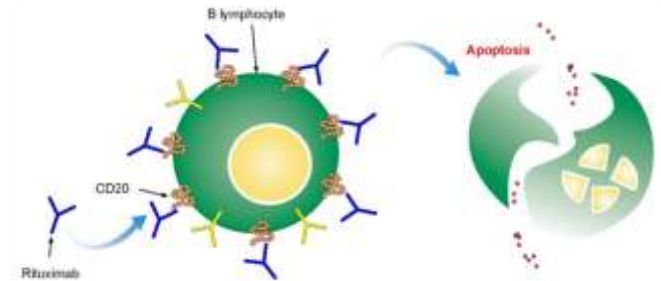


Fig. 1. Decreased levels of ESR and estimated pulmonary artery systolic pressure (ePAP) after treatment with rituximab and cyclophosphamide.

# Terapia biológica HUGTIP

	Patrón	Biológico	Dosis	MTX	Activación macrofágica
1	Crónico	Tocilizumab	6 mg/Kg/4 sem*	-	-
2	Policíclico	Tocilizumab	6 mg/Kg/5 sem*	+	-
3	Policíclico	Etanercept	50 mg/10 días*	-	-
4	Policíclico	Etanercept	interrumpido	-	-
5	Crónico	Anakinra	100 mg/día	-	-
6	Policíclico	Anakinra	100 mg/72 h*	-	-
7	Policíclico	Anakinra	interrumpido	-	+
8	Policíclico	Anakinra	100 mg/día	-	+
9	Monocíclico	Anakinra	100 mg/día	-	+



# Conclusiones

- Terapias biológicas en casos resistentes o complicaciones
- Tanto los inhibidores de la IL-1 como de la IL-6 parecen ser eficaces
- La clínica de predominio sistémico o articular puede ayudar a decidir el tratamiento más adecuado
- Fármacos seguros