

υβριδικό

Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Με φυσική παρουσία

**Διαδραστική συζήτηση
περιστατικών**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ



**24 - 27
Ιουνίου
2021**

Καλαμάτα
Ξενοδοχείο
Filoxenia

Μεσαία δόση κορτικοστεροειδών για την
αντιμετώπιση σοβαρής ρευματικής νόσου

Ιωάννης Αντωνόπουλος

Ρευματολόγος

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών

Σύγκρουση συμφερόντων

Τα τελευταία 2 χρόνια

Αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες και κάλυψη εξόδων συμμετοχής σε συνέδρια στην Ελλάδα και το εξωτερικό από τις εταιρείες UCB, Abbvie, Lilly, Pfizer, ELPEN.

PERSPECTIVES



First publication on treatment success with compound E (cortisone) in patients with RA²

(1955–1961) Methylprednisolone (1955) and dexamethasone (1961) approved for medical use

Prednisone shown to be effective in RA³

Glucocorticoids retard radiological progression in RA¹²

Tocilizumab as a glucocorticoid-sparing agent in giant cell arteritis⁴²

EULAR recommendations on glucocorticoids for the management of RA⁶

Development of a Glucocorticoid Toxicity Index⁷

Fosdagrocorat — first-in-class DAGR compound for the treatment of RA¹¹

1949

1950

1955

1961

2002

2007

2008

2017

2018

2019

(1950s onwards)
Reports about adverse effects of glucocorticoids

Glucocorticoid nomenclature⁵

Modified release prednisone in RA⁸

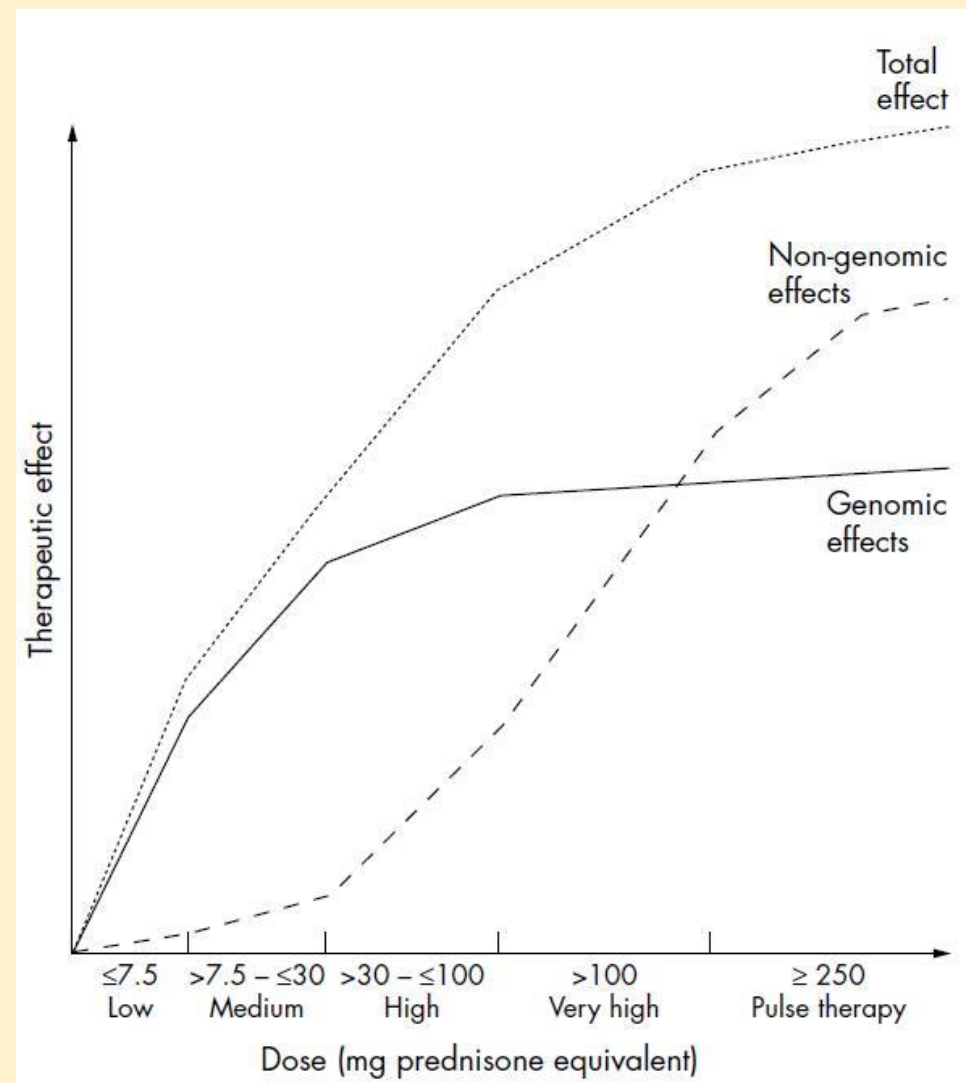
Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis³¹

Fig. 1 | Important developments in glucocorticoid use in rheumatology. The broad introduction of glucocorticoids into clinical medicine has its origins in the first publication on the successful use of cortisone in patients with rheumatoid arthritis (RA). Since then, various findings on the benefits and risks of these drugs have shaped treatment recommendations regarding their optimal use. DAGR, dissociated agonist of the glucocorticoid receptor.

Ορισμοί

Ανάλογα με το βαθμό ενεργοποίησης των γενομικών και μη γενομικών μονοπατιών

- Χαμηλές δόσεις: ≤ 7.5 mg/ημέρα
- Μεσαίες δόσεις: 7.5-30 mg/ημέρα
- Υψηλές δόσεις: ≥ 30 mg/ημέρα
- Πολύ υψηλές δόσεις: ≥ 100 mg/ημέρα
- Ώσεις: ≥ 250 mg/ημέρα



Συνηθέστερες χρήσεις μεσαίων δόσεων

- Ρευματική πολυμυαλγία
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- Κρίση ουρικής αρθρίτιδας

Περιστατικό 1

- Άρρεν 78 ετών
- Περίπου από 3μήνου “δεν αισθάνεται καλά”
- Πρωινή δυσκαμψία ώμων άμφω 1 h
- Ιx ΣΔ ΙΙ, Γλαύκωμα άμφω, ΑΥ, ΚΥΠ
- Αρθρίτιδα (-)
- Μυϊκή αδυναμία (-)

Εργαστηριακός έλεγχος

- ΤΚΕ: 85
- CRP: 2 (Φ.Τ<0.5)
- Hct 32 (ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική)
- Β/χ έλεγχος: κ.φ
- ANA, Rf, anti CCP: αρνητικά
- Ro Θώρακος: κ.φ

Διαχείριση

- Έναρξη μεθυλπρεδνιζολόνης pos 12 mg OD
- Έναρξη λήψης ασβεστίου και Vit D
- DEXA ισχίου (δεν είχε ελεγχθεί ποτέ)
- Έλεγχος PSA
- U/S άνω/κάτω κοιλίας
- Οφθαλμολογική επανεκτίμηση
- F/up σε 1 μήνα

Follow up

- Ασυμπτωματικός (ήδη από 2^η ημέρα αγωγής)
- ΤΚΕ 32
- CRP 0.4
- Έλεγχος για κακοήθεια (-)
- T score αρ ισχίου -2.3 (Οστεοπενία)
- Έναρξη αλενδρονάτης 70mg/εβδομάδα
- Έναρξη tapering στεροειδών

2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative

Specific recommendations for the management of PMR patients:

1. The panel strongly recommends using GC instead of NSAIDs in patients with PMR, with the exception of possible short-term use of NSAIDs and/or analgesics in PMR patients with pain related to other conditions. No specific recommendation can be made for analgesics.
2. The panel strongly recommends using the minimum effective individualised duration of GC therapy in PMR patients.
3. The panel conditionally recommends using the minimum effective GC dose within a range of 12.5–25 mg prednisone equivalent daily as the initial treatment of PMR. A higher initial prednisone dose within this range may be considered in patients with a high risk of relapse and low risk of adverse events, whereas in patients with relevant comorbidities (eg, diabetes, osteoporosis, glaucoma, etc) and other risk factors for GC-related side effects, a lower dose may be preferred. The panel discourages conditionally the use of initial doses ≤ 7.5 mg/day and strongly recommends against the use of initial doses > 30 mg/day.
4. The panel strongly recommends individualising dose tapering schedules, predicated to regular monitoring of patient disease activity, laboratory markers and adverse events. The following principles of GC dose tapering are suggested:
 - A. Initial tapering: Taper dose to an oral dose of 10 mg/day prednisone equivalent within 4–8 weeks.
 - B. Relapse therapy: Increase oral prednisone to the pre-relapse dose and decrease it gradually (within 4–8 weeks) to the dose at which the relapse occurred.
 - C. Tapering once remission is achieved (following initial and relapse therapies): Taper daily oral prednisone by 1 mg every 4 weeks (or by 1.25 mg decrements using schedules such as 10/7.5 mg alternate days, etc) until discontinuation given that remission is maintained.

- Χρήση της ελάχιστα αναγκαίας δόσης πρεδνιζολόνης 12.5-25mg
 - Ανάλογα με τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να τροποποιηθεί η δόση.
 - Αποθαρρύνεται η χρήση >30 ή <7.5mg πρεδνιζολόνης.
-
- **Αρχική μείωση** στα 10mg σε 4-8 εβδομάδες
 - **Σε υποτροπή** αύξηση στη δόση προ της υποτροπής και πάλι σταδιακή μείωση
 - **Ακολουθως** μείωση κατά 1 mg πρεδνιζολόνης κάθε 4 εβδομάδες μέχρι τη διακοπή εφόσον δεν υπάρχουν υποτροπές

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen ,¹ Robert B M Landewé,^{2,3} Johannes W J Bijlsma,⁴

- Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs
- in different dose regimens and routes of administration
- but should be tapered as rapidly as clinically feasible.
- Θεραπεία «γέφυρας» χωρίς σαφή δόση εφόδου
- Αφορά στα συνθετικά DMARDs.
- Προτείνεται αγωγή 3 μηνών

Smolen JS et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update Annals of the Rheumatic Diseases

Χρόνια λήψη στεροειδών στη ΡΑ

- Οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα είναι αντικρουόμενες.
- Δε συστήνεται χωρίς παράλληλη λήψη DMARD.
- Σε ασθενείς με πρώιμη ενεργό ΡΑ 7.5 mg πρεδνιζολόνης μαζί με άλλες θεραπείες μείωσε την ακτινολογική εξέλιξη του νοσήματος.

Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N Engl J Med. 1995;333(3):142

Strand V Steroid withdrawal favours joint erosion in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1999;17(5):519.

- Η πρεδνιζόνη σε δόση 10 mg, τους πρώτους 6 μήνες, αναστέλλει την εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς με πρώιμη ενεργή ΡΑ χωρίς προηγούμενη θεραπεία με DMARDs.

Van Everdingen AA et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. 2002;136(1):1

EXTENDED REPORT

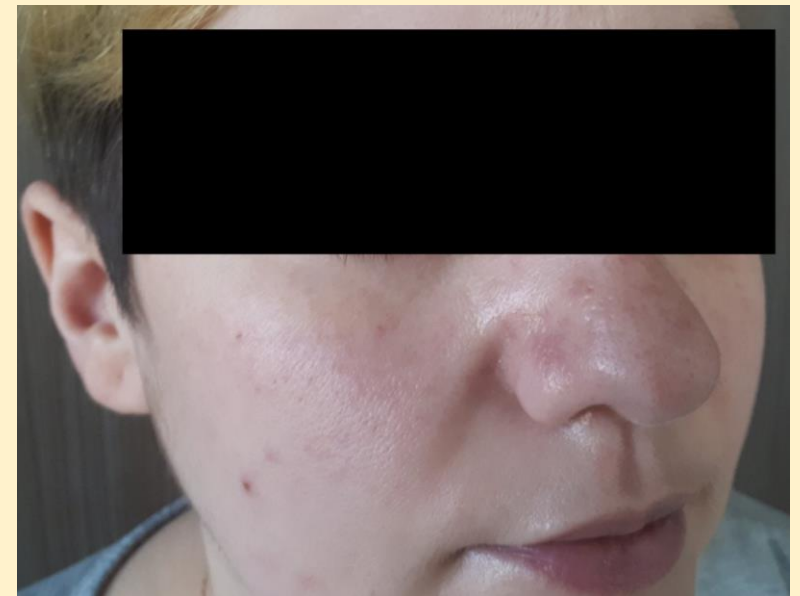
Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial

- COBRA Classic (MTX + SULFA + πρεδνιζολόνη 60 mg)
 - COBRA Slim (MTX + πρεδνιζολόνη 30 mg)
 - COBRA Avant Garde (MTX + LEF+ πρεδνιζολόνη 30 mg)
- **Χαμηλότερες δόσεις στεροειδών είχαν παρόμοια αποτελέσματα και είχαν ασφαλέστερο profil.**

Περιστατικό 2

- Θήλυ 31 ετών
- Καπνίστρια
- Ιχ αλωπεκίας και φωτοευαισθησίας από έτους
- Από 3 εβδομάδων δεκατική πυρετική κίνηση μέχρι 37.3 C
- Από εβδομάδος αδυναμία βάδισης λόγω άλγους σε ΠΔΚ άμφω και αρθραλγίες σε άκρες χείρες

- Φωτοευαίσθητο εξάνθημα
- Δικτυωτή πελίδνωση
- Αρθρίτιδα: ΠΔΚ άμφω και ΕΜΦ αρθρώσεις
- Λεμφαδένες: αψηλάφητοι
- Εξέταση καρδιοαναπνευστικού: κ.φ



- Hct: 34 MCV:81,3 MCH27
- WBC: 3,980 K/μl Λεμφοκύτταρα: 0,76K/μl
- PLTs:255 K/μl
- TKE: 102
- CRP: 0,71 Φ.Τ<0.5
- Γενική ούρων: κ.φ



Διαχείριση ασθενούς

- Ανοσολογικός έλεγχος
- Έλεγχος για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, λιπιδαιμικό profil
- Ro θώρακα
- Έναρξη μεθυλπρεδνιζολόνης 12mg OD με σταδιακή μείωση
- Έναρξη υδροξυχλωροκίνης 200mg OD
- Οφθαλμολογικός έλεγχος
- Σύσταση για διακοπή καπνίσματος και ηλιοπροστασία
- Σύσταση για επανεκτίμηση σε 1 μήνα ή νωρίτερα επί επιδείνωσης

Follow up

- Ασυμπτωματική, χωρίς αρθρίτιδα/εξάνθημα
- Βελτιωμένη η δικτυωτή πελίδνωση
- Νέα γενική αίματος: Hct: 36.1 WBC: 6,090μl Λεμφοκύτταρα: 2,100K/μl
- ANA: 1/320 Έντονος φθορισμός στους πόλους της μιτωτικής ατράκτου και ασθενής κυτταροπλασματικός.
- αντι-dsDNA: Θετικά
- C3: 75 mg/dl (Φ.Τ 90-180) C4: 7,2 mg/dl (Φ.Τ 10-40)
- LA (+), αντικαρδιολιπινικά και αντι β2 GPI Abs : (-)
- Ro θώρακα: κ.φ

Πλάνο

- Συνέχιση Plaquenil και περαιτέρω μείωση στεροειδών με στόχο τα 5mg πρεδνιζολόνης ημερησίως.
- Επανάληψη LA σε 3 μήνες και επί θετικού αποτελέσματος λήψη ασπιρίνης.

2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

2.2 GC

2.2.1 GC can be used at doses and route of administration that depend on the type and severity of organ involvement (2b/C).	9.95 (0.22)
2.2.2 Pulses of intravenous methylprednisolone (usually 250–1000 mg per day, for 1–3 days) provide immediate therapeutic effect and enable the use of lower starting dose of oral GC (3b/C).	9.85 (0.36)
2.2.3 For chronic maintenance treatment, GC should be minimised to less than 7.5 mg/day (prednisone equivalent) (1b/B) and, when possible, withdrawn.	9.65 (0.65)
2.2.4 Prompt initiation of immunomodulatory agents can expedite the tapering/discontinuation of GC (2b/B).	9.90 (0.30)

2.3 Immunosuppressive therapies

2.3.1 In patients not responding to HCQ (alone or in combination with GC) or patients unable to reduce GC below doses acceptable for chronic use, addition of immunomodulating/immunosuppressive agents such as <i>methotrexate</i> , (1b/B) <i>azathioprine</i> (2b/C) or <i>mycophenolate</i> (2a/B) should be considered.	9.85 (0.48)
--	-------------

- Υψηλές δόσεις (1-2mg/kg πρεδνιζολόνης) χρησιμοποιούνται για απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις κυρίως από τους νεφρούς ή το ΚΝΣ.
- Εκδηλώσεις από δέρμα, αρθρώσεις και γενικά συμπτώματα αντιμετωπίζονται με 5-15mg πρεδνιζολόνης.
- Υπάρχουν κάποιες μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση μεσαίων δόσεων για σοβαρές εκδηλώσεις.



Review

Comparison of high versus low–medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis

Ioana Ruiz-Arruza^a, Cristiana Barbosa^{a,b}, Amaia Ugarte^a, Guillermo Ruiz-Irastorza^{a,*}

- Ασθενείς με ΣΕΛ (SLEDAI score ≥ 6 , όχι νεφρίτιδα III και IV) χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με τη δόση πρεδνιζολόνης που έλαβαν.
- Εκτιμήθηκε το SLEDAI score στο 1 και στα 5 έτη όπως και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών.
- Δόσεις πρεδνιζολόνης ≤ 30 mg είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα αλλά και μεγαλύτερη ασφάλεια σε σχέση με υψηλότερες σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα νόσου (SLEDAI).

Renal Outcome in Patients with Lupus Nephritis Using a Steroid-free Regimen of Monthly Intravenous Cyclophosphamide: A Prospective Observational Study

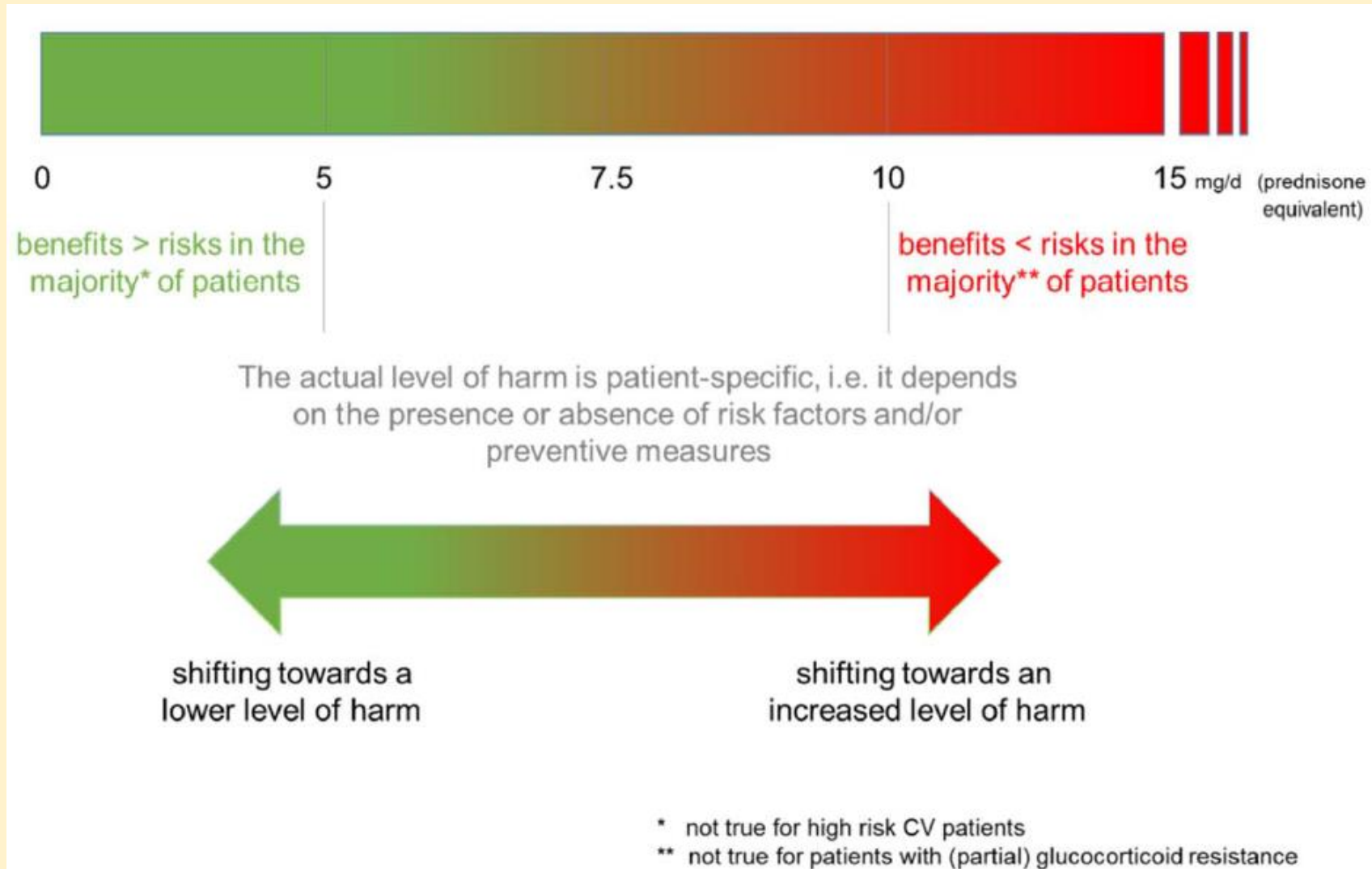
REBECCA FISCHER-BETZ, GAMAL CHEHAB, OLIVER SANDER, STEFAN VORDENBÄUMEN, ADINA VOICULESCU, RALPH BRINKS, and MATTHIAS SCHNEIDER

- 40 ασθενείς με ΣΕΛ νεφρίτιδα έλαβαν μηνιαίες δόσεις CYC χωρίς IV στεροειδή.
- Έλαβαν πρεδνιζολόνη pos μόνο για τον έλεγχο εξωνεφρικών εκδηλώσεων.
- Χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με τη δόση (<20mg ή >20mg).
- Δεν υπήρχε διαφορά στην έκβαση της νεφρίτιδας μετά από 2 έτη.

Viewpoint

Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force

Cindy Strehl,¹ Johannes W J Bijlsma,^{2,3} Maarten de Wit,⁴ Maarten Boers,^{3,5} Nele Caeyers,⁶ Maurizio Cutolo,⁷ Bhaskar Dasgupta,⁸ William G Dixon,⁹ Rinie Geenen,¹⁰ Tom W J Huizinga,¹¹ Alison Kent,¹² Annette Ladefoged de Thurah,¹³ Joachim Listing,¹⁴ Xavier Mariette,^{15,16} David W Ray,¹⁷ Hans U Scherer,¹¹ Raphaële Seror,^{15,16} Cornelia M Spies,¹ Simon Tarp,¹⁸ Dieter Wiek,¹⁹ Kevin L Winthrop,²⁰ Frank Buttgereit¹



Strehl et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. Ann Rheum Dis 2016 Jun

Patient specific factors shifting towards a lower level of harm



	Factors	References
General	early diagnosis, low disease activity, low cumulative glucocorticoid dosage, healthy life style (especially cessation of smoking, low alcohol consumption), monitoring and treatment of risk factors and co-morbidities	[1] [21] [37]
Glucocorticoid-induced osteoporosis	sufficient vitamin D & calcium intake, exercise, muscle strengthening, prescription on indication: bisphosphonates, osteoanabolic drugs, selective oestrogen receptor modulators	[36] [39] [40] [41] [42]
Infections	screening for infections, vaccination, usage of risk scores before therapy, follow rules of conduct (avoiding infected persons, appropriate wound care, washing hands, good sleep)	[44] [50] [52]
Carbohydrate metabolism	healthy diet, appropriate exercise, weight loss for obese patients, prescription on indication: hydroxychloroquine, diuretics	[58] [59]
Cardiovascular	diet in low saturated fat & calories, physical activity, weight normalization, sodium restriction, follow the EULAR-recommendations for cardiovascular risk management (including medications like statins or angiotensin-converting enzyme inhibitors on indication)	[2] [60] [70] [75] [76] [77]

Strehl et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. Ann Rheum Dis 2016

Ευχαριστώ

