



ΟΡΓΑΝΩΣΗ:



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ
ΕΛΛΑΔΟΣ - Έτος Ιδρύσεως 1960



WEBINAR

Ανασκόπηση Ετήσιου Συνεδρίου
EULAR 2022

19:30 - 20:30

Τετάρτη 29 Ιουνίου 2022

WEB ONLY

Προβολή μέσω της ιστοσελίδας www.livemed.gr

eular²²
EUROPEAN
CONGRESS OF
RHEUMATOLOGY

1 - 4 JUNE 2022

Αγγειίτιδες – Συστηματικό σκληρόδερμα – Μυοσίτιδες



Χρήστος Κουτσιανάς MD, PhD

Ρευματολόγος - Ειδικός Παθολόγος, Ακαδημαϊκός υπότροφος, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας, Β Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
Honorary Consultant, Research & Development Department, The Dudley Group NHS Foundation Trust

NHS
The Dudley Group
NHS Foundation Trust

Αγγειίτιδες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

Avacopan: εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα C5a από του στόματος (30mg BID)

Ένδειξη για τη θεραπεία των AAV – ADVOCATE trial

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Post-hoc ανάλυση της μελέτης ADVOCATE

1. συχνότητα ύφεσης και υποτροπής
2. χρόνος ελεύθερος υποτροπής

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

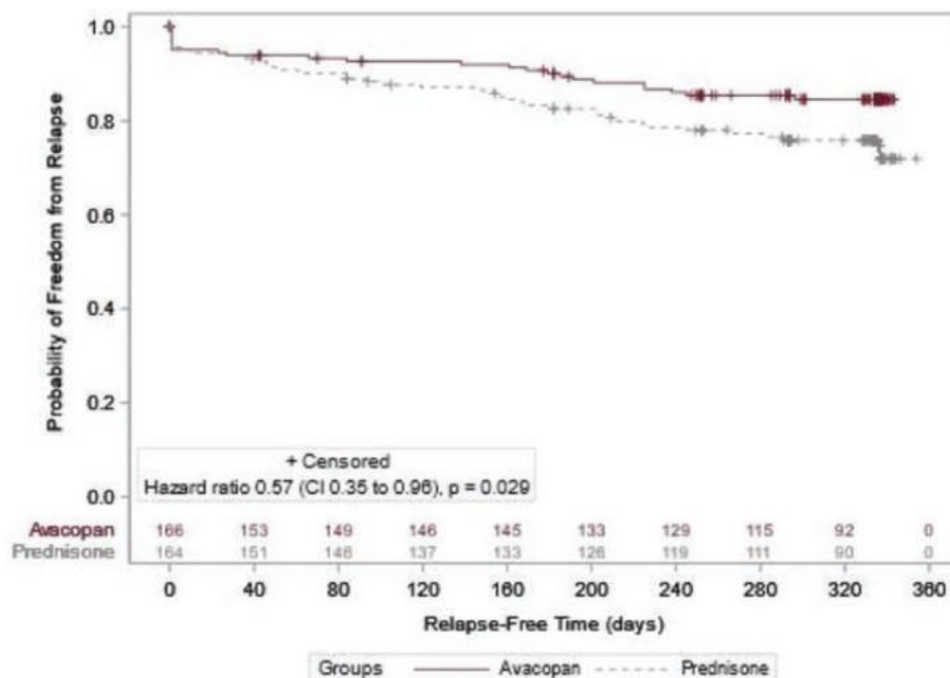
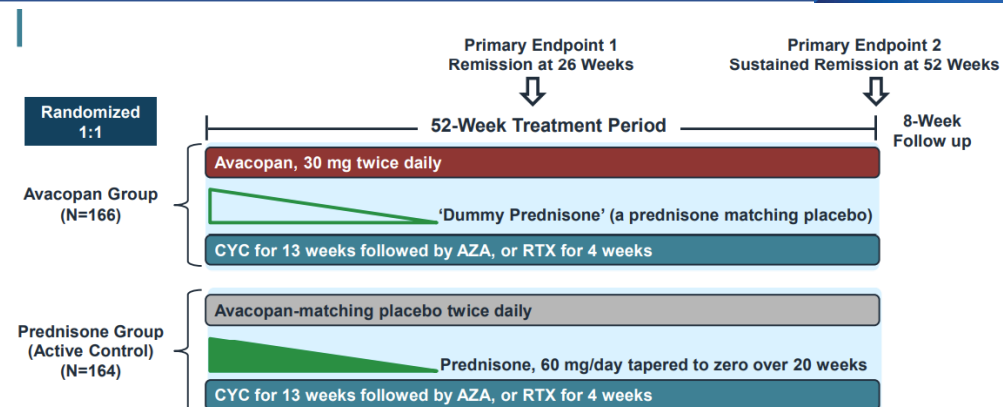
- Double blind RCT n=330
- Οι αρχικές αναλύσεις της ADVOCATE έγιναν μόνο σε ασθενείς όπου επιτεύχθηκε ύφεση
- Αναζητήθηκαν αποτελέσματα σε όλη την κοορτή, ανεξάρτητα από την ύφεση

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Baseline χαρακτηριστικά παρόμοια και στα δύο γκρουπ
- **Ασθενείς που δεν μπήκαν σε ύφεση ή υποτροπίασαν:**
AVA group 24 (14.5%) vs PBO group 40 (24.4%) p=0.011
- **HR του χρόνου ελεύθερου υποτροπής για AVA vs PBO 0.57 (0.35-0.96) p=0.029**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- **Λιγότεροι ασθενείς στο AVA group υποτροπίασαν μετά την επίτευξη ύφεσης**
- **Ο χρόνος ελεύθερος υποτροπής ήταν μεγαλύτερος στο group του AVA**



DIFFERENCES BETWEEN AVACOPAN AND PREDNISONONE FOR THE TREATMENT OF ANCAASSOCIATED VASCULITIS AT DIFFERENT THRESHOLDS OF GLUCOCORTICOID TOXICITY

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

Glucocorticoid Toxicity Index (GTI): δείκτης μέτρησης της τοξικότητας των GCs στην πορεία του χρόνου που ελέγχει διάφορα domains
Cumulative Worsening Score (CWS) } Αθροιστική τοξικότητα και συνολική αλλαγή
Aggregate Improvement Score (AIS)

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Σύγκριση της τοξικότητας (μέσω GTI) μεταξύ AVA και PRE γκρουπ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Σύγκριση GTI σε τρεις διαφορετικούς ουδούς, ξεκινώντας από την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (10, 20 και 30 βαθμοί)

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Όλοι οι ασθενείς της ADVOCATE (Double blind RCT n=330) συμπεριλήφθηκαν
- Χαμηλότερα σκορ = χαμηλότερη τοξικότητα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Η χορήγηση του avacopan συσχετίστηκε με χαμηλότερη τοξικότητα όπως αυτή μετράται με το δείκτη GTI σε τρεις διαφορετικούς ουδούς, ξεκινώντας από την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά των 10 βαθμών

Table 1. Domains of the Glucocorticoid Toxicity Index

Weighted Domains	Components Assessed in Domain
Body mass index	Body mass index
Glucose tolerance	Hemoglobin A1c, medications
Blood pressure	Systolic and diastolic blood pressure, medications
Hyperlipidemia	Low density lipoprotein (LDL), medications
Bone mineral density	Bone mineral density
Steroid myopathy	Deltoid or quadriceps weakness, functional impairment
Skin toxicity	Acneiform rash, bruising, hirsutism, atrophy/striae, erosions/tears

GTI threshold and study groups	n (%) exceeding CWS threshold	p-value	n (%) exceeding AIS threshold	p-value
GTI worsening ≥ 10 points				
Avacopan (N = 164)	138 (83.1%)	0.147	80 (48.2%)	0.022
Prednisone (N = 166)	144 (87.8%)		99 (60.4%)	
GTI worsening ≥ 20 points				
Avacopan (N = 164)	96 (57.8%)	0.002	49 (29.5%)	0.003
Prednisone (N = 166)	120 (73.2%)		74 (45.1%)	
GTI worsening ≥ 30 points				
Avacopan (N = 164)	68 (41.0%)	0.007	30 (18.1%)	0.001
Prednisone (N = 166)	91 (55.5%)		55 (33.5%)	

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

MPO-AAV: βλάβες στα τριχοειδή του νεφρού (ΣΝ και διάμεσες βλάβες) και του πνεύμονα

NETs: σημαντικό ρόλο στην παθογένεση

Cathepsin C: σημαντικό ένζυμο που ενεργοποιεί πρωτεάσες σερίνης των ουδετεροφίλων (NSPs)

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Έλεγχος της αποτελεσματικότητας του MOD06051 (αναστολέας της Cathepsin C)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- In vitro: μέτρηση cathepsin και NE ανασταλτική ικανότητα σε κοκκιοκύτταρα (± MOD06051)
- In vivo: WKY ποντίκια ανοσοποιημένα με MPO που έλαβαν MOD06051 σε δύο δόσεις ή PBO

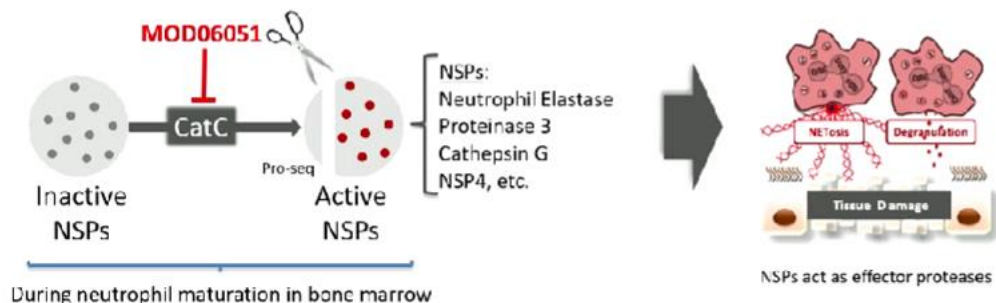
ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Το MOD06051 ανέστειλε την ενζυματική δραστηριότητα του CatC εκλεκτικά
- Σημαντική μείωση (με δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση) του ποσοστού των επηρεασμένων σπειραμάτων, των ουδετεροφίλων που παράγουν NETs στην περιφέρεια και τα σπειράματα και του συνολικού αριθμού των ουδετεροφίλων στο σπείραμα.
- Σημαντική μείωση της αιματοουρίας, των ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων και των εστιών πνευμονικής αιμορραγίας.

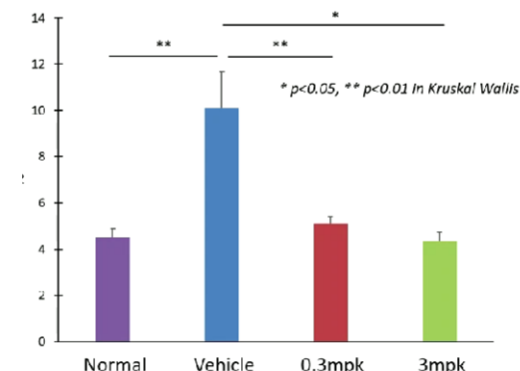
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- MOD06051:** εκλεκτική καταστολή της cathepsin C δραστηριότητας
- Μείωση της ενεργοποίησης των NSPs και της ιστικής καταστροφής

NSP activation by CatC and following neutrophil-driven tissue damage and inflammation



Items	IC ₅₀ (nM)	Inhibition vs vehicle (%)
Recombinant hCatC inhibition (cell-free)	1.5 ± 0.3	-
Recombinant hNE inhibition (cell-free)	NA	-
Cellular hCatC inhibition	0.48 ± 0.01	-
In vivo CatC inhibition in rat whole blood (2hrs after 3mg/kg single oral dose)	-	93 ± 3.3



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

AAV: πολυοργανική συστηματική προσβολή, συχνές υποτροπές – σημαντική θνητότητα
Χρήση σοβαρής ανοσοκαταστολής: σημαντικός κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Ποιος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρής λοίμωξης και θανάτου σε νεοδιαγνωσθείσες AAV?

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Όλοι οι ασθενείς με νέα διάγνωση AAV (incident cohort) σε διάστημα 18 ετών (1997-2015)
- Εξομείωση: ηλικία, φύλο, ημερομηνία διάγνωσης 1:10 με κοορτή μη AAV ασθενών
- Καταληκτικά σημεία: χρόνος για την πρώτη σοβαρή λοίμωξη, αριθμός σοβαρών λοιμώξεων και θνητότητα

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- n=549 AAV vs n=5490 non-AAV

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Οι AAV έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για:
 - 3.8 x συχνότητα για πρώτη σοβαρή λοίμωξη
 - 3.2 x αριθμό λοιμώξεων
 - 3.8 x θνητότητα σχετιζόμενη με λοίμωξη

Post-AAV diagnosis first severe infection

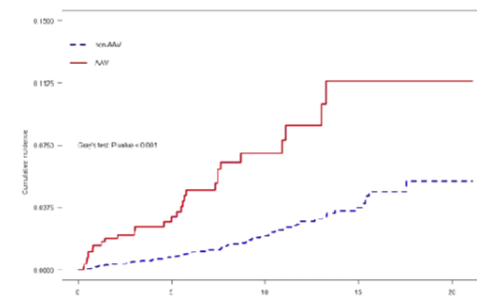
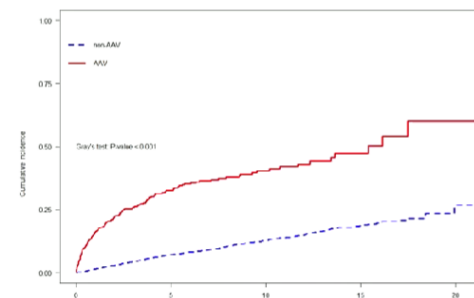
	AAV cohort N=549	Non-AAV cohort N=5,490
No. of events	184	509
IR per 1,000 person-years	72.46	14.40
IRR (95% CI)	5.03 (4.25-5.96)	1
Age and gender adjusted HR (95% CI)	5.29 (4.43-6.31)	1
All but GC adjusted HR (95% CI)	3.32 (2.67-4.13)	1
Fully adjusted HR* (95% CI)	3.77 (2.94-4.85)	1

Post-AAV total number of severe infections

Infection episodes	396	868
IR per 1,000 person-years	116.42	23.35
IRR (95% CI)	4.99 (4.42-5.62)	1
Age and gender adjusted rate ratio (95% CI)	5.27 (4.78-5.93)	1
All but GC adjusted rate ratio (95% CI)	3.13 (2.72-3.59)	1
Fully adjusted rate ratio* (95% CI)	3.20 (2.73-3.74)	1

Infection-related mortality

No. of infection-related death events	29	85
IR per 1,000 person-years	8.53	2.29
IRR (95% CI)	3.72 (2.44-5.67)	1
Age and gender adjusted HR (95% CI)	4.43 (2.89-6.79)	1
All but GC adjusted HR (95% CI)	3.67 (2.14-6.31)	1
Fully adjusted HR* (95% CI)	3.84 (2.13-6.91)	1



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

AAV: συστηματικά νοσήματα με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα (3x γενικός πληθυσμός)

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Μακροπρόθεσμη επιβίωση και αιτίες θανάτου σε ασθενείς με AAV

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

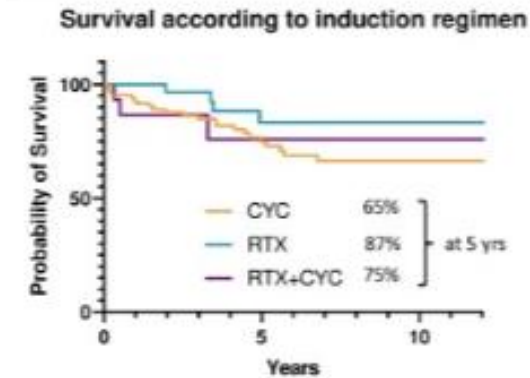
- Πολυκεντρική μελέτη κοορτής με προοπτική παρακολούθηση
- Ελληνικό AAV registry

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- n=165
- Αθροιστική πιθανότητα θανάτου 24% και 26% στα 5 και 10 έτη αντίστοιχα
- Αθροιστική επιβίωση στα 5 έτη: χειρότερη για την MPA (57%) vs GPA (81%) και vs EGPA (92%)
- Χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ induction σχημάτων, ιστορικό υποτροπής
- Χειρότερη επιβίωση για ασθενείς με νεφρική και πνευμονική προσβολή
- Συχνότερες αιτίες θανάτου: λοιμώξεις 52%

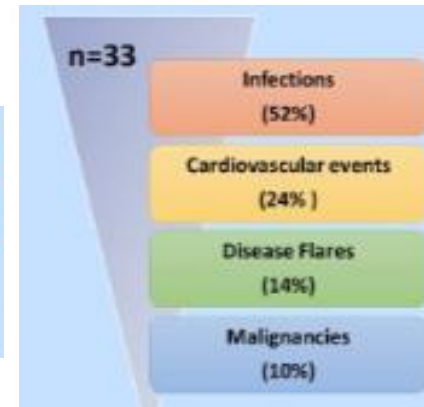
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Ασθενείς με MPA και προσβολή νεφρού και πνεύμονα είχαν τη χειρότερη επιβίωση
- Χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάλογα με το σχήμα επίτευξης ύφεσης
- Οι σοβαρές λοιμώξεις ήταν η συχνότερη αιτία θανάτου



Cumulative 5-year survival according to major organ involvement

Involvement	Yes	No	p-value
Lung	66%	90%	p = 0.007
Kidney	56%	96%	p < 0.001
Lung and kidney	39%	93%	p < 0.001



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

PMR και GCA στενά συνδεδεμένα νοσήματα. Ασθενείς με GCA έχουν PMR σε 50% ποσοστό της υποκλινικής GCA σε ασθενείς με PMR

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Υποκλινική GCA σε ασθενείς με PMR με βάση τον υπέρηχο των αγγείων

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη (8 Ευρωπαϊκά κέντρα)
- Διαδοχικοί ασθενείς με PMR χωρίς συμπτώματα GCA υπεβλήθησαν σε US ισχίων, ώμων καθώς και 4 αγγειακών περιοχών (κροταφικές, μασχαλιαίες, καρωτίδες, υποκλειδίες)
- Αν είχαν θετικά σημεία άλω – θεωρήθηκαν ότι είχαν υποκλινική GCA

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- n=258
- Halo sign (+) 56/258 ασθενείς **21.7%**
- 2/3 ασθενών: εξωκρανιακή εντόπιση του halo sign

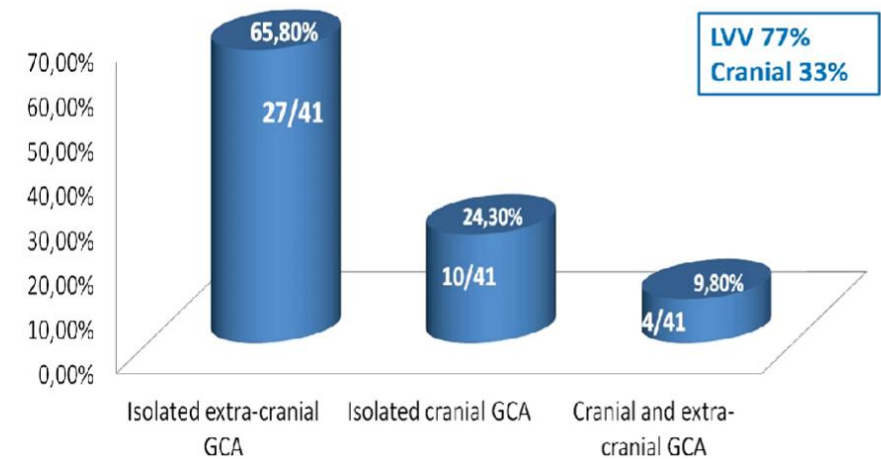
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Περίπου 1 στους 5 ασθενείς με PMR έχει υπερηχογραφική εικόνα υποκλινικής GCA και στην πλειοψηφία αυτών η φλεγμονή εντοπίζεται εξωκρανιακά

Results: Clinical and demographic characteristics

	PMR study n=258	PMR without GCA n=202	PMR with GCA n=56
Age (mean±SD) †	73.05±8.43	72.92±8.83	73.52±6.82
Sex (female/male)	137/121	109/93	28/28
Bilateral shoulder pain	249 (96.5%)	196(97%)	53(94.7%)
Hip pain	209 (81%)	163 (80.7%)	46 (82.2%)
Neck pain	158 (61.3%)	125 (61.9%)	33 (58.9%)
Morning stiffness*	227 (88.7%)	182 (90.1%)	45 (80.4%)
Weight loss	68 (27.6%)	49 (24.3%)	19 (35.8%)
Fever	30 (11.7%)	20 (10.0%)	10(17.9%)
Peripheral arthritis	72 (29.1%)	59(29.2%)	13 (25.0%)
Pitting edema	32 (13.1%)	26 (13.6%)	6 (11.3%)
Duration symptoms (weeks)	8.34±7.79	8.75±7.21	7.67±6.95
CRP mg/l	51.51±47.14	51.45±47.34	51.74±44.83
ESR mm/h	58.93±28.62	58.19 ±27.45	61.71±32.75

PMR= Polymyalgia rheumatica; GCA= giant cell arteritis; SD= standard deviation. * p<0.05



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

GCA: ανάγκη για χορήγηση λιγότερων GCs - IL-17A: πιθανός θεραπευτικός στόχος στη GCA
SEC ασφαλές και αποτελεσματικό στις σπονδυλαρθρίτιδες

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανοχή του SEC σε ασθενείς με GCA

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

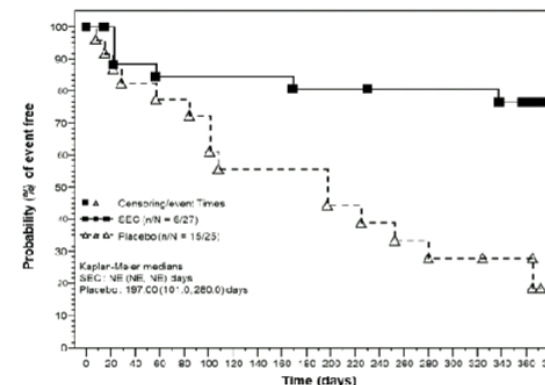
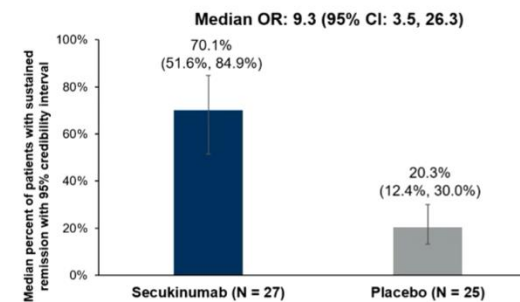
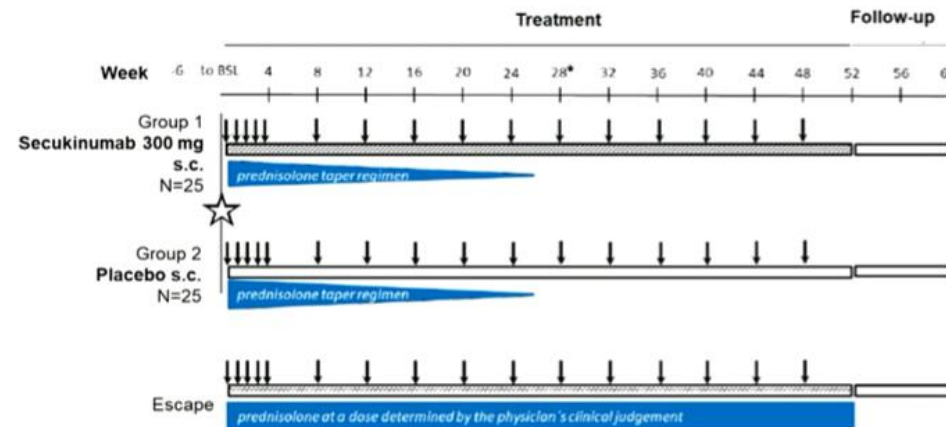
- Multicentre double-blind RCT phase II - New or relapsing GCA, naïve to bDMARD
- SEC vs PBO και GC σε σχήμα μείωσης 26 εβδομάδων

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- n=52
- 70% ασθενών στο SEC vs 20% στο PBO είχαν διατηρημένη ύφεση την εβδομάδα 28
- 59% ασθενών στο SEC vs 8% στο PBO είχαν διατηρημένη ύφεση την εβδομάδα 52
- Διάμεσος χρόνος για υποτροπή στο PBO 197 ημέρες – n/a στο SEC group
- Χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε ΑΕ (SEC λιγότερα ΑΕ συμβάντα)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Το SEC έδειξε μεγαλύτερη διατηρημένη ύφεση στην εβδομάδα 28 και 52 σε συνδυασμό με κορτικοειδή διάρκειας 26 εβδομάδων σε σύγκριση με PBO
- Proof of concept μελέτη – πιθανός παράγοντας για χρήση στη GCA



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

GCA: ανάγκη για χορήγηση λιγότερων GCs – ακόμη και με τη χρήση του TCZ

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια χορήγησης **2 μηνών πρεδνιζολόνης** σε συνδυασμό με **TCZ**

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Προοπτική μελέτη, single arm, ανοιχτής ετικέτας μελέτη
- Συνδυασμός TCZ 162mg OWK + PRE για 8 εβδομάδες
- Καταληκτικό σημείο: διατηρημένη ύφεση χωρίς στεροειδή την εβδομάδα 52

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- n=30
- **Διατηρημένη ύφεση εκτός GC: 23/30 (77%) στην εβδομάδα 52**
- Αθροιστική δόση PRE ~ 1 γρ
- Από τους ασθενείς που υποτροπίασαν, οι 6 στους 7 έλαβαν δεύτερο σχήμα με PRE 8 εβδομάδων και οι 4 κατάφεραν να διατηρηθούν σε ύφεση μέχρι το τέλος της μελέτης
- Καμία περίπτωση ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας
- SAE: 4 – covid19, κυτταρίτιδα, κάταγμα, χολοκυστίτιδα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- **12 μήνες TCZ + 8 εβδομάδες PRE έδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης στην GCA**

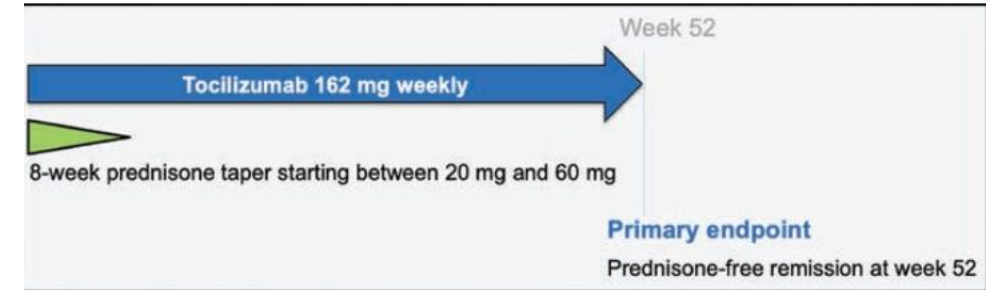


Table 1. Patient Baseline Characteristics

	GCA patients (n = 30)
Age, years: mean (SD)	73.7 (8.1)
Female sex	18.0 (60.0)
White race	30.0 (100.0)
New onset disease	15.0 (50.0)
Disease duration, months: mean (SD)	11.9 (20.4)
Biopsy-proven disease	23.0 (76.7)
Imaging-proven disease	14.0 (46.7)
Cranial signs or symptoms	26.0 (86.7)
Ischemic visual symptoms	11.0 (36.7)
PMR symptoms	17.0 (57.6)
ESR, mm/hour: mean (SD)	45.0 (24.1)
CRP, mg/L: mean (SD)	48.1 (46.1)

Table 2. Efficacy

	GCA patients (n = 30)
Sustained remission by week 52	23.0 (76.7)
Cumulative prednisone dose (mg) at week 52, mean (SD)	1051.5 (390.3) *
Relapse	7.0 (23.3)
Time to relapse, weeks: mean (SD)	15.8 (14.7)
Prednisone dose (mg/day) at relapse, mean (SD)	2.1 (5.2)
Cumulative prednisone dose (mg), mean (SD)	1618.1 (485.0) *
Clinical manifestations at relapse	
Cranial symptoms	4 out of 7 patients
Ischemic visual symptoms	0 out of 7 patients
PMR symptoms	4 out of 7 patients

Συστηματικό σκληρόδερμα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

ΣΣκ – μικροαγγειακή δυσλειτουργία (CAD, νόσος μικρών αγγείων)
??? μακροαγγειοπάθεια

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Συσχέτιση μικρο- και μακρο- αγγειοπάθειας (ΣΝ, OEM) σε ασθενείς με ΣΣκ στο NIS των ΗΠΑ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Δεδομένα 3 ετών από το NIS. Μονο- και πολύ- παραγοντική ανάλυση για να διαπιστωθεί αν η ΣΣκ συσχετίζεται με ΣΝ και OEM

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- 57,739 νοσηλείες με ΣΣκ.
 - Ιστορικό ΣΝ/OEM μόνο το 0.1%
 - Στη μονοπαραγοντική ανάλυση δεν υπήρχε συσχέτιση με ΣΝ, αλλά όταν έγιναν διορθώσεις για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, τη δυσλιπιδαιμία, το ΣΔ, την υπέρταση και το κάπνισμα:
 - η ΣΣκ σχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα

ΣΝ	OR 1.40 (95CI: 1.34-1.47)
OEM	OR 1.13 (95CI: 1.02-1.25)
- αλλά όχι με PCI ή CABG

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Η ΣΣκ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΣΝ και OEM, μετά τη διόρθωση για κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, πιθανώς μέσω μικροαγγειακής βλάβης

Variable	OR (95% CI)	P-value
Age	1.03 (1.03-1.03)	0.000
Female gender	0.50 (0.50-0.51)	0.000
Race		
Whites	Reference	
African American	0.82(0.81-0.83)	0.000
Hispanic	0.79(0.78-0.81)	0.000
Asian/pacific islander	0.75(0.73-0.76)	0.000
Native American	0.98(0.93-1.04)	0.718
Others	0.91(0.87-0.95)	0.000
Family history of MI	1.72(1.69-1.75)	0.000
Dyslipidemia	2.18(2.17-2.20)	0.000
Diabetes	1.70(1.69-1.71)	0.000
Hypertension	2.08(2.07-2.10)	0.000
Nicotine dependence	1.34(1.33-1.35)	0.000
Scleroderma	1.40(1.34-1.47)	0.000

Variable	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age	1.00 (1.00-1.00)	0.000
Female gender	0.66 (0.65-0.66)	0.000
Race		
Whites	Reference	
African American	0.80 (0.78-0.82)	0.000
Hispanic	0.97 (0.94-1.00)	0.085
Asian/pacific islander	1.18 (1.12-1.24)	0.000
Native American	1.12 (1.05-1.21)	0.001
Others	1.09 (1.04-1.16)	0.001
Family history of MI	2.18 (2.12-2.24)	0.000
Dyslipidemia	1.78 (1.75-1.80)	0.000
Hypertension	1.31 (1.30-1.33)	0.000
Diabetes mellitus	1.25 (1.24-1.26)	0.000
Nicotine use	1.56 (1.54-1.58)	0.000
Scleroderma	1.13 (1.02-1.25)	0.012

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

ΓΕΣ: συχνά προσβάλλεται στη ΣΣκ – σημαντική νοσηρότητα, θνητότητα
?θεραπεία

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και της βαρύτητας των ΓΕΣ συμπτωμάτων (κλίμακα UCLA GIT 2.0)?

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Κέντρο EUSTAR – real-world ασθενείς με ΣΣκ και τουλάχιστον δύο UCLA GIT 2.0 score
- 12 +/- 3 mo μεταξύ των απαντήσεων

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- n=209 (F: 82%, 59 yrs, dis dur 6 yrs, 19% diffuse)
- 71 ασθενείς έλαβαν ανοσοκατασταλτικά (MTX, MMF, RTX, TCZ)
- Καλύτερα UCLA GIT 2.0 scores είχαν ασθενείς που: έλαβαν ανοσοκατασταλτικά, είχαν μικρότερο BMI, είχαν μακρύτερη διάρκεια νόσου, είχαν χαμηλότερα baseline σκορ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία συσχετίστηκε με χαμηλότερα UCLA GIT 2.0 σκορ, που πιθανώς σημαίνει επίδραση στα ΓΕΣ συμπτώματα της ΣΣκ

Predictors of UCLA GIT 2.0 score at follow-up	Estimates	95% CI	p
Age	0.002	-0.001 – 0.006	0.136
Sex [male]	-0.056	-0.172 – 0.061	0.347
Disease duration	-0.005	-0.009 – -0.000	0.030
Body mass index	0.014	0.002 – 0.025	0.017
UCLA GIT 2.0 total score baseline	0.690	0.571 – 0.809	<0.001
Immunosuppressive therapy during observation period	-0.119	-0.228 – -0.010	0.032
Immunosuppressive therapy before baseline	0.080	-0.032 – 0.192	0.160
Modified Rodnan Skin Score	-0.001	-0.008 – 0.007	0.860
Forced vital capacity	-0.001	-0.004 – 0.001	0.302
Erythrocyte sedimentation rate	0.003	-0.001 – 0.006	0.116
Proton pump inhibitors	-0.034	-0.120 – 0.052	0.435
(Intercept)	-0.120	-0.531 – 0.291	0.566

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

Αρθρική προσβολή στη ΣΣκ – χωρίς εγκεκριμένη θεραπεία ??? παθογένεια
Χρησιμοποιούμε θεραπείες από τη ΡΑ, αλλά με όχι απόλυτα ικανοποιητικά αποτελέσματα

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Χαρακτηρισμός του αρθρικού υμένα στη ΣΣκ σε ιστικό και κυτταρικό επίπεδο σε σύγκριση με τη ΡΑ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

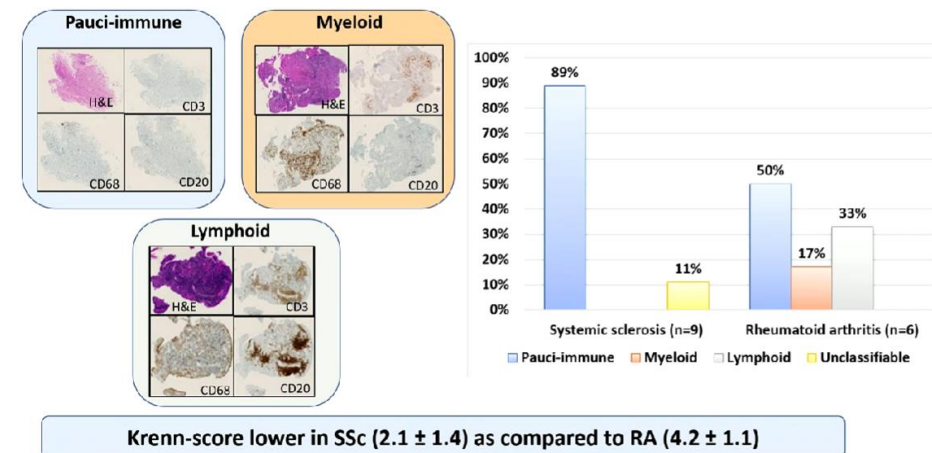
- 9 ασθενείς με ΣΣκ και υμενίτιδα – US-guided βιοψία (8 καρποί, 1 γόνατο) σύγκριση με 6 ΡΑ
- Ιστολογική ανάλυση, γονιδιακή ανάλυση, RNA-sequencing

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Krenn synovitis score – χαμηλότερο σε ασθενείς με ΣΣκ
- 7/8 βιοψίες είχαν ανοσοπενικό φαινότυπο, σε σύγκριση με 3/6 στην ΡΑ
- RNA-sequencing με επικέντρωση στους ινοβλάστες
- Αναγνωρίστηκαν 4 clusters ινοβλαστών με διαφορετικούς γονιδιακούς δείκτες
- Η σύγκριση με τη ΡΑ έδειξε διαφορά στους υποτύπους των ινοβλαστών που παρατηρήθηκαν
- Στη ΣΣκ υπήρχε υπερέκφραση του PLCG2, PCOLCE2 και AHR

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Η υμενίτιδα στη ΣΣκ είναι διαφορετική από αυτή στη ΡΑ, δείχνοντας χαμηλότερο φλεγμονώδες φορτίο και πιο εμπλουτισμένα τα μονοπάτια του TGF-β και των ιντερφερονών. ? Θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετική θεραπεία



- 578 genes differentially expressed (p adj <0.05)
- 263 genes overexpressed in SSc

Pathway Enrichment analysis

BioPlanet 2019					MsigDB Hallmark 2020						
Index	Name	P-value	Adjusted p-value	Odds ratio	Combined score	Index	Name	P-value	Adjusted p-value	Odds Ratio	Combined score
1	TGF-beta regulation of extracellular matrix	7.155e-16	4.727e-12	9.96	207.71	1	Interferon Alpha response	3.450e-11	7.439e-10	13.31	320.53
2	MVA myocarditis	2.104e-9	6.964e-7	14.32	286.01	2	Interferon Gamma response	2.432e-13	1.023e-11	9.48	245.33
3	Allograft rejection	2.231e-8	0.00004923	21.32	375.63	3	IL6 response (in)	7.762e-11	1.112e-9	9.92	231.21
4	Endosomal/vacuolar pathway	4.569e-10	0.00005522	95.61	1615.88	4	Coagulation	4.221e-10	3.613e-9	9.64	208.24
5	Graft-versus-host disease	5.270e-10	0.00005522	19.73	313.90	5	Epithelial Mesenchymal Transition	1.721e-10	1.829e-9	7.89	177.57
6	Interferon signaling	5.063e-10	0.00005522	7.15	126.11	6	Apoptosis	3.542e-9	2.610e-8	8.12	151.70
7	Type 1 diabetes mellitus	7.828e-9	0.00006476	17.66	288.97	7	Angiogenesis	3.00123e-10	0.005377	9.51	62.99
8	BDNF signaling pathway	7.170e-8	0.00006476	5.52	90.82	8	IL10 response	0.00006860	0.000214	4.54	42.32
9	Antigen processing and presentation	1.078e-7	0.00007925	10.55	175.64	9	Hypoxia	3.0003289	0.001571	4.07	32.51
10	Interferon alpha/beta signaling	1.302e-7	0.00006946	12.68	199.21	10	KRAS signaling (up)	3.0003289	0.001571	4.07	32.51

Μυοσίτιδες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

IIM – ετερογενής ομάδα νοσημάτων
??? θεραπεία

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Αξιολόγηση της συχνότητας και των μοτίβων θεραπείας ανάλογα με υπότυπο νόσου, γεωγραφική περιοχή, προσβολή οργάνου

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

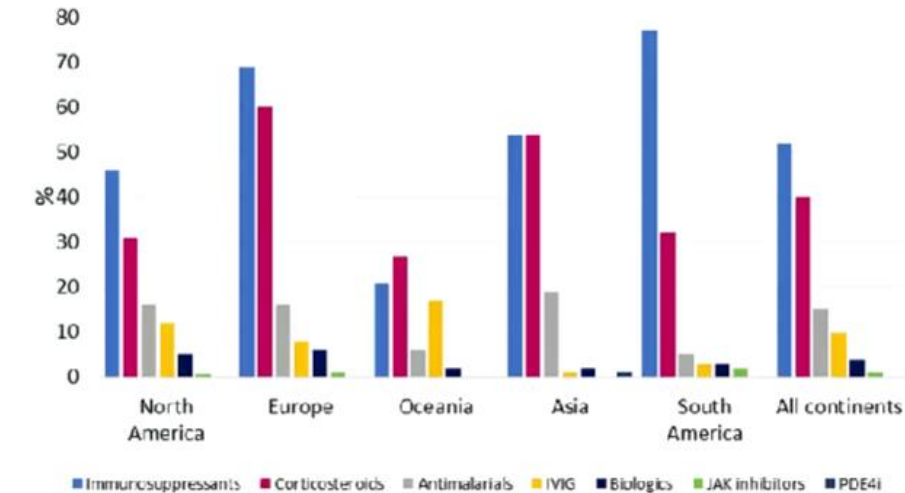
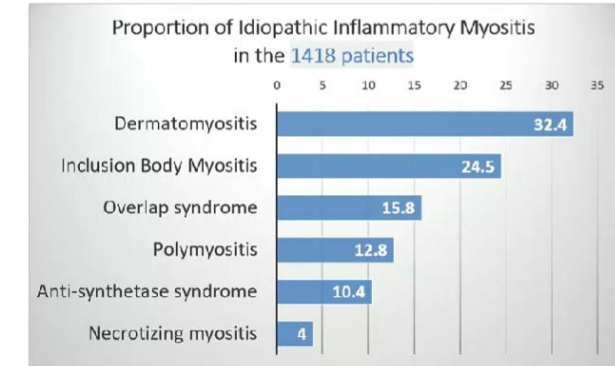
- Cross-sectional data CoVAD self report e-survey

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- N=1418 IIM
- Most used Rx = στεροειδή (41%), ανοσοκαταστολή 49.4% (MTX, MMF, AZA, CsA, Tacro, LEF, SZP, CYC), ανθελονοσιακά (13.8%), IVIG (9.4%)
- Μοτίβα θεραπειών διαφορετικά ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή
- Υψηλότερη χρήση ανοσοκαταστολής στην ASSD και IVIG στη νεκρωτική μυοσίτιδα
- Υψηλότερη χρήση ανοσοκαταστολής σε ενεργό νόσο, κυρίως κόπωση και δύσπνοια

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Η θεραπεία στην IIM διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τη νόσο, τη γεωγραφική περιοχή και τη συμμετοχή οργάνου – χρειάζεται διεθνές consensus για τη θεραπεία



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

Lenabasum (LEN): CB2 αγωνιστής που ενεργοποιεί την καταστολή της φλεγμονής και βελτιώνει κλινικές εκβάσεις στη ΔΜ από μελέτη φάσης 2

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του lenabasum στη ΔΜ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Double-blind, πολυκεντρική μελέτη
- 2:1:2 LEN 20mg BD: LEN 5mg BD : placebo BD
- Καταληκτικό σημείο: total improvement score (TIS) εβδομάδα 28

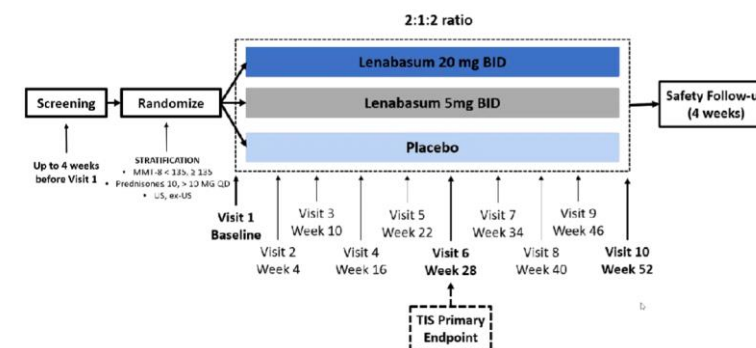
ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- n=175 ΔΜ
- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο – δεν επετεύχθη mean TIS 28.3 vs 27.2
- Σε ασθενείς χωρίς μυϊκή αδυναμία υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο CDASI
- Γενικώς καλά ανεκτό φάρμακο (διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία)
- Βελτίωση των δεικτών ποιότητας ζωής

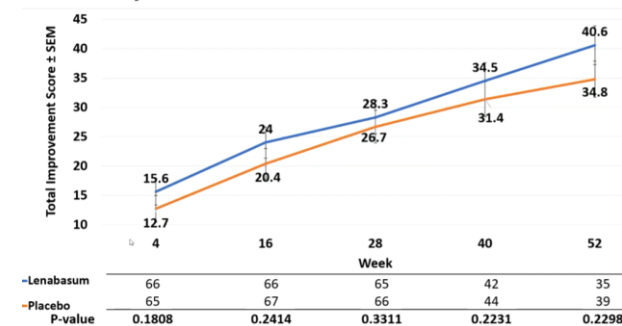
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Το lenabasum δεν πέτυχε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης αυτής, αλλά έδειξε κάποια δραστηριότητα στο δέρμα σε ασθενείς χωρίς σημαντική μυϊκή αδυναμία

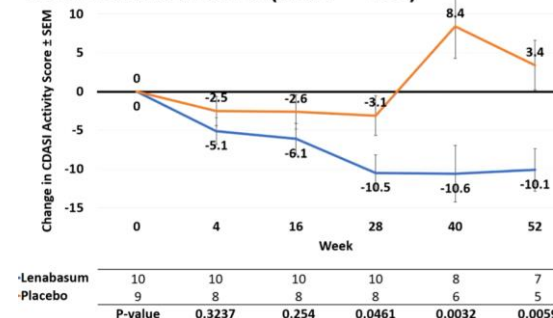
DETERMINE Study Design



Total Improvement Score at Week 28



Change in CDASI Activity Score in Subjects with Normal MMT-8 (MMT = 150)



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ:

Anti-MDA5 DM: υπότυπος ΔΜ με υψηλό κίνδυνο για απειλητική για τη ζωή προσβολή πνεύμονα
? Διαστρωμάτωση κινδύνου για θνητότητα με βάση κλινικά χαρακτηριστικά?

ΣΚΟΠΟΣ – ΕΡΩΤΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Διερεύνηση baseline παραγόντων κινδύνου για πρόβλεψη θνητότητας στους 6 μήνες σε MDA5(+)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Αληθινή πρακτική, προοπτική μελέτη παρατήρησης
- Καταληκτικό σημείο: η θνητότητα στο 6μηνο
- Matrix-prediction model

ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- n=82 (40 είχαν antiMDA5+ DM)
- Πιο συχνά Gottron βλατίδες, αρθρίτιδα, ILD και υψηλότερα C4
- Υψηλότερη θνητότητα στο 6μηνο (30% vs 0%)
- Μεταξύ επιζήσαντων και μη ασθενών υπήρχε διαφορά σε – ηλικία έναρξης νόσου, πυρετός, CEA, ferritin
- Πολυπαραγοντικό matrix μοντέλο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ:

- Η παρουσία πυρετού κατά τη διάγνωση, φερριτίνη > 1250 και αυξημένο CEA είναι κακοί προγνωστικοί παράγοντες και συσχετίζονται με θνητότητα στην MDA5 (+) DM

A: Matrix prediction model

Fever	71% (13%~98%)	97% (70%~100%)	CEA (+)
	No Fever	11% (1%~63%)	
Fever	29% (8%~66%)	85% (28%~99%)	CEA (-)
	No Fever	2% (0.2%~20%)	
	ferritin<1250 ug/L	ferritin≥1250 ug/L	

B: Derivation cohort

Fever	n=1 Actual mortality 100%	n=5 Actual mortality 100%	CEA (+)
	No Fever	n=2 Actual mortality 0%	
Fever	n=6 Actual mortality 17%	n=2 Actual mortality 100%	CEA (-)
	No Fever	n=18 Actual mortality 0%	
	ferritin<1250 ug/L	ferritin≥1250 ug/L	

- **AAV**

- Νοσήματα με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα – προσοχή στις λοιμώξεις
- **Anacoran**: ρόλος στη διατήρηση ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή και μείωση της συνολικής τοξικότητας
- Νέες θεραπείες: ρόλος της αναστολής της **cathepsin c** στη μείωση της NETωσης

- **GCA:**

- **Υποκλινική GCA** (υπερηχογραφικά) συχνή σε ασθενείς με PMR
- Νέες θεραπευτικές στρατηγικές: ελάχιστα GCs και TCZ, **?secukinumab**

- **SSc:**

- αυξημένος κίνδυνος **ΣΝ και OEM** (πιθανώς λόγω μικροαγγειοπάθειας)
- η ανοσοκαταστολή μπορεί να βελτιώσει την **προσβολή του γαστρεντερικού** στο ΣΣκ
- η **υμενίτιδα** στο ΣΣκ είναι διαφορετική από την υμενίτιδα στη PA

- **IIM:**

- δεν υπάρχει θεραπευτικό μοτίβο που να χρησιμοποιείται παγκοσμίως
- νέες θεραπείες: **?lenabasum**
- MDA5 (+) DM: προσοχή σε ασθενείς με **πυρετό**, υψηλή **φερριτίνη** και υψηλό **CEA**