



# Βιβλιογραφική ενημέρωση

## Νοσήματα συνδετικού ιστού

**Αντώνης Φανουριάκης**

Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργίας ΠΑΓΝΗ



Λάρινακα, 24/10/2015



# Περίγραμμα

- **Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος**
  - Παθογένεση
  - Ενεργότητα – Βλάβη - Συννοσηρότητες
  - Θεραπεία
- **Σύνδρομο Sjögren**
  - Πρόγνωση
  - Θεραπεία
- **Φλεγμονώδεις μυοπάθειες**
  - Κλινικές εκδηλώσεις
  - Θεραπεία

# Περίγραμμα

- **Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος**
  - Παθογένεση
  - Ενεργότητα – Βλάβη - Συννοσηρότητες
  - Θεραπεία
- **Σύνδρομο Sjögren**
  - Πρόγνωση
  - Θεραπεία
- **Φλεγμονώδεις μυοπάθειες**
  - Κλινικές εκδηλώσεις
  - Θεραπεία

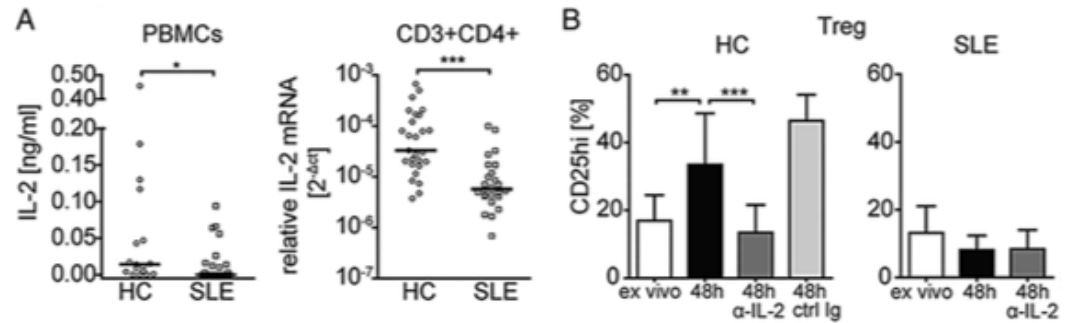
# IL-2 and T-regs in human SLE

- Διαταραχές T-regs τον ΣΕΛ
- Σχετιζόμενες με ανεπάρκεια IL-2 σε ζωικά μοντέλα ΣΕΛ (Humrich JY, PNAS, 2010)

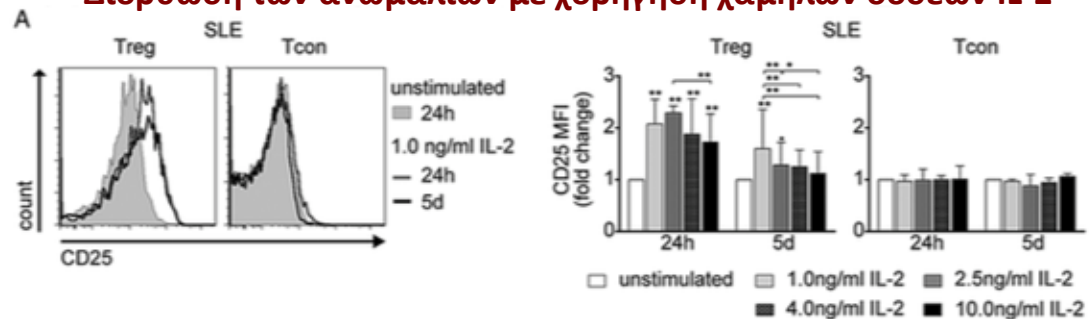
- 61 ασθενείς με ΣΕΛ
- 52 υγιείς δότες

Ανάλυση μονοκυτταρων περιφερικού αίματος

## Αριθμητικές και δυσλειτουργικές ανωμαλίες T-regs σε ασθενείς με ΣΕΛ

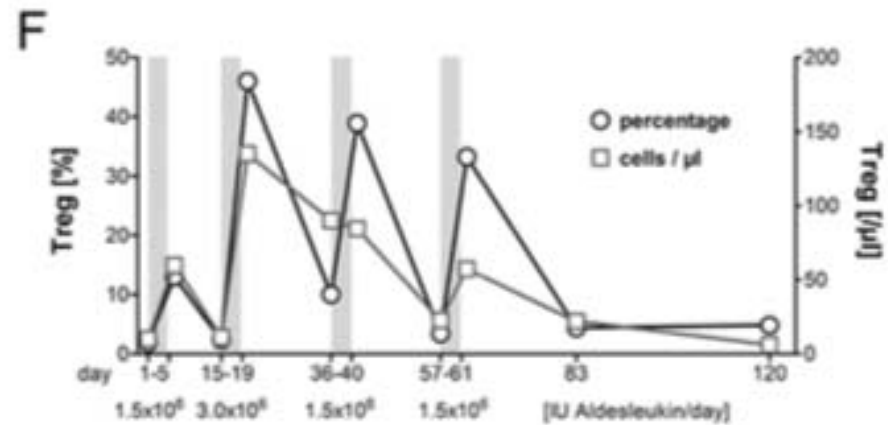
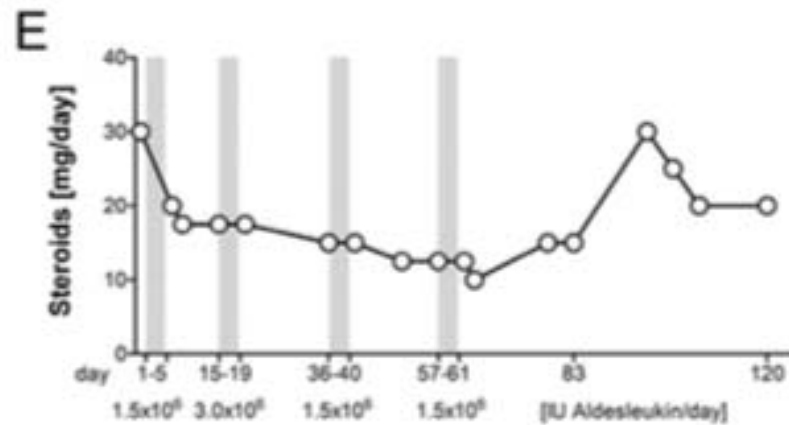
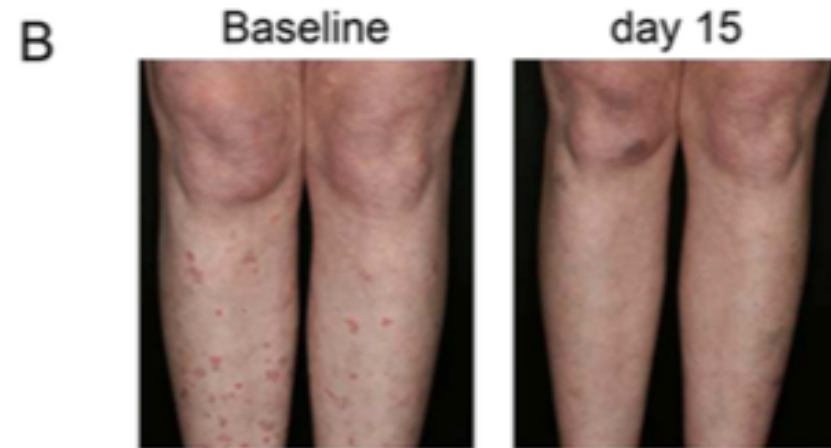
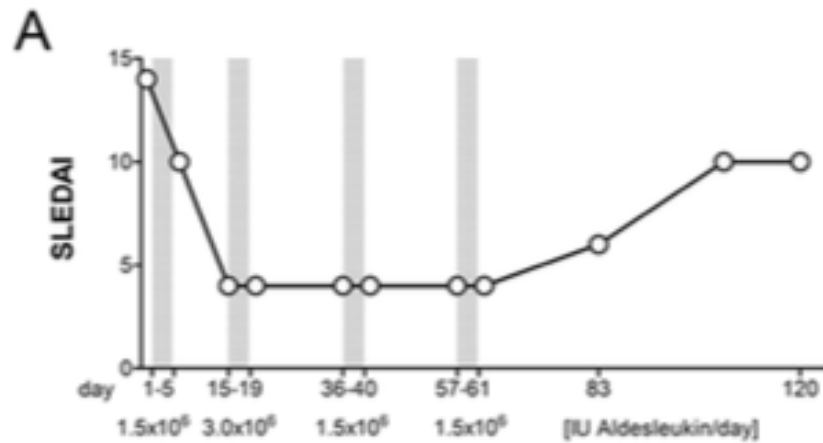


## Διόρθωση των ανωμαλιών με χορήγηση χαμηλών δόσεων IL-2



**Συμπέρασμα:** Οι διαταραχές των T-regs στον ανθρώπινο ΣΕΛ σχετίζονται με ανεπάρκεια της IL-2

# IL-2 and T-regs in human SLE



## Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes

Margherita Zen, Luca Iaccarino, Mariele Gatto, Silvano Bettio, Linda Nalotto, Anna Ghirardello, Leonardo Punzi, Andrea Doria

**Κλινικό ερώτημα:** Ποιό επίπεδο ενεργότητας είναι αποδεκτό μακροχρόνια στον ΣΕΛ;

**Σκόπος και μέθοδοι:** Ανεύρεση ασθενών με ΣΕΛ που βρίσκονται σε μακροχρόνια παγιωμένη ύφεση και συσχέτιση με βλάβη (SDI) – Αναδρομική μελέτη παρατήρησης

### **3 κατηγορίες ύφεσης (SLEDAI-2K):**

- 1) Πλήρης ύφεση:** Απουσία ενεργότητας (SLEDAI-2K=0) σε ασθενείς χωρίς κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά
- 2) Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοειδή:** Ορολογικά ενεργός κλινικά ανενεργός (SACQ) νόσος χωρίς κορτικοειδή
- 3) Κλινική ύφεση με κορτικοειδή:** SACQ νόσος υπό πρεδνιζόνη 1-5 mg/d

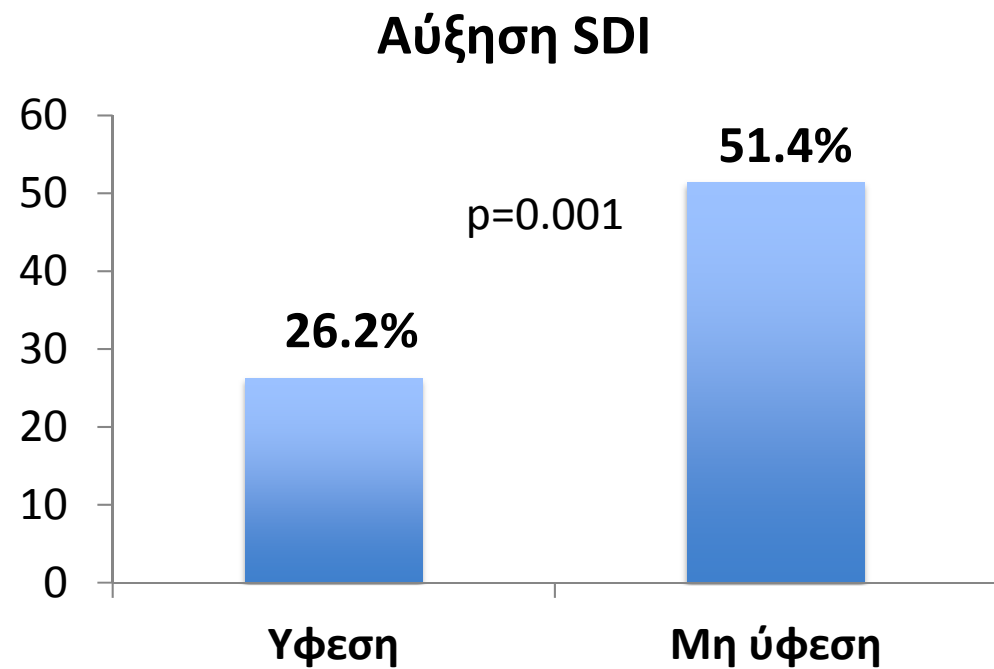
## Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes

Margherita Zen, Luca Iaccarino, Mariele Gatto, Silvano Bettio, Linda Nalotto, Anna Ghirardello, Leonardo Punzi, Andrea Doria

- 224 ασθενείς με τακτική παρακολούθηση
- 84 σε μακροχρόνια ύφεση (37%)

**Table 4** Multivariate analysis: risk factors for damage accrual over the follow-up

	B	p Value	OR	95% CI	
Unremitted disease	0.927	0.008	2.527	1.279	4.992
High-dose intravenous methylprednisolone	0.856	0.026	2.355	1.107	5.009
Pre-existing organ damage	0.298	0.355	1.348	0.716	2.537
Glomerulonephritis	-0.349	0.353	0.705	0.337	1.474
NP-SLE	0.795	0.111	2.215	0.834	5.883
Vasculitis	0.366	0.453	1.442	0.555	3.746
Haematological manifestations	-0.034	0.914	0.966	0.517	1.807
Skin involvement	0.159	0.708	1.172	0.511	2.687
Gender (female)	-0.434	0.331	0.648	0.271	1.552
Low C3 or C4	-0.910	0.095	0.403	0.138	1.171
Anti-dsDNA Abs	0.513	0.281	1.671	0.657	4.250
Constant	-1.138	0.048	0.321		



**Συμπέρασμα:** Η μακροχρόνια ύφεση αποτρέπει από τη συσσώρευση βλάβης

## Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)

Kate Franklyn,<sup>1</sup> Chak Sing Lau,<sup>2</sup> Sandra V Navarra,<sup>3</sup> Worawit Louthrenoo,<sup>4</sup> Aisha Lateef,<sup>5</sup> Laniyati Hamijoyo,<sup>6</sup> C Singgih Wahono,<sup>7</sup> Shun Le Chen,<sup>8</sup> Ou Jin,<sup>9</sup> Susan Morton,<sup>10</sup> Alberta Hoi,<sup>1</sup> Molla Huq,<sup>11</sup> Mandana Nikpour,<sup>11</sup> Eric F Morand,<sup>1</sup> for the Asia-Pacific Lupus Collaboration

**Κλινικό ερώτημα:** Ποιό επίπεδο ενεργότητας είναι αποδεκτό μακροχρόνια στον ΣΕΛ;

**Σκοπός:** Δημιουργία και επαλήθευση ενός δείκτη χαμηλής ενεργότητας (LLDAS)

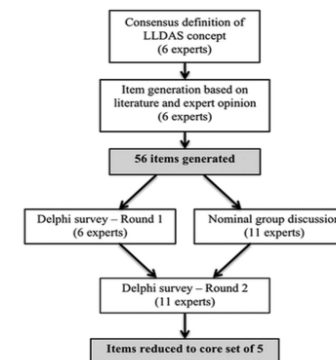
**Μέθοδος:** 1) Μέθοδος Delphi

2) Αναδρομική προοπτική μελέτη παρατήρησης (retrospective cohort study)



# Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)

Kate Franklyn,<sup>1</sup> Chak Sing Lau,<sup>2</sup> Sandra V Navarra,<sup>3</sup> Worawit Louthrenoo,<sup>4</sup> Aisha Lateef,<sup>5</sup> Laniyati Hamijoyo,<sup>6</sup> C Singgih Wahono,<sup>7</sup> Shun Le Chen,<sup>8</sup> Ou Jin,<sup>9</sup> Susan Morton,<sup>10</sup> Alberta Hoi,<sup>1</sup> Molla Huq,<sup>11</sup> Mandana Nikpour,<sup>11</sup> Eric F Morand,<sup>1</sup> for the Asia-Pacific Lupus Collaboration



## LLDAS definition

### Disease activity

SLEDAI-2K  $\leq 4$ , with no activity in major organ systems (renal, CNS, cardiopulmonary, vasculitis, fever) and no haemolytic anaemia or gastrointestinal activity

SELENA-SLEDAI physician global assessment (PGA, scale 0–3)  $\leq 1$

No new features of lupus disease activity compared with the previous assessment

### Immunosuppressive medications

Current prednisolone (or equivalent) dose  $\leq 7.5$  mg daily

Well tolerated standard maintenance doses of immunosuppressive drugs and approved biological agents, excluding investigational drugs.

## Συσχέτιση με εξάρσεις και συσσώρευση βλάβης

191 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης 3.9 έτη «έπιασαν» τα κριτήρια LLDAS

Όσοι πέρασαν > 50% του χρόνου παρακολούθησης σε LLDAS είχαν σαφώς μικρότερη συσσώρευση βλάβης από όσους πέρασαν < 50% (p=0.0007)

### Συμπέρασμα:

Η συνεχής χαμηλή ενεργότητα σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση στον ΣΕΛ

**Table 5** The association of LLDAS with subsequent flare

Outcome	Time-dependent proportional hazards model (independent variable: % time (<50% or ≥50%) in LLDAS)		
	HR*	95% CI	p Value
Flare at subsequent visits regardless of severity	0.63	0.52 to 0.77	<0.0001
Mild-moderate flare at subsequent visits	0.93	0.75 to 1.16	0.53
Severe flare at subsequent visits	0.16	0.09 to 0.27	<0.0001

**Table 6** The association of LLDAS duration with flares, need for immunosuppressive treatment and damage accrual, during follow-up

Outcome	Linear regression (independent variable: total duration of LLDAS)		
	Coefficient	95% CI	p Value
Change in SDI	-0.06	-0.18 to 0.07	0.370
Total number of immunosuppressants used during study	-0.17	-0.26 to -0.09	<0.0001
Increase in the number of flares during follow-up	-0.38	-0.70 to 0.07	0.018

# Σοβαρές λοιμώξεις/νοσηλίες σε ασθενείς με ΣΕΛ

**Σκοπός:** Συχνότητα νοσηλειών ασθενών με ΣΕΛ λόγω σοβαρής λοίμωξης 1996-2011 και σχετιζόμενη θνητότητα

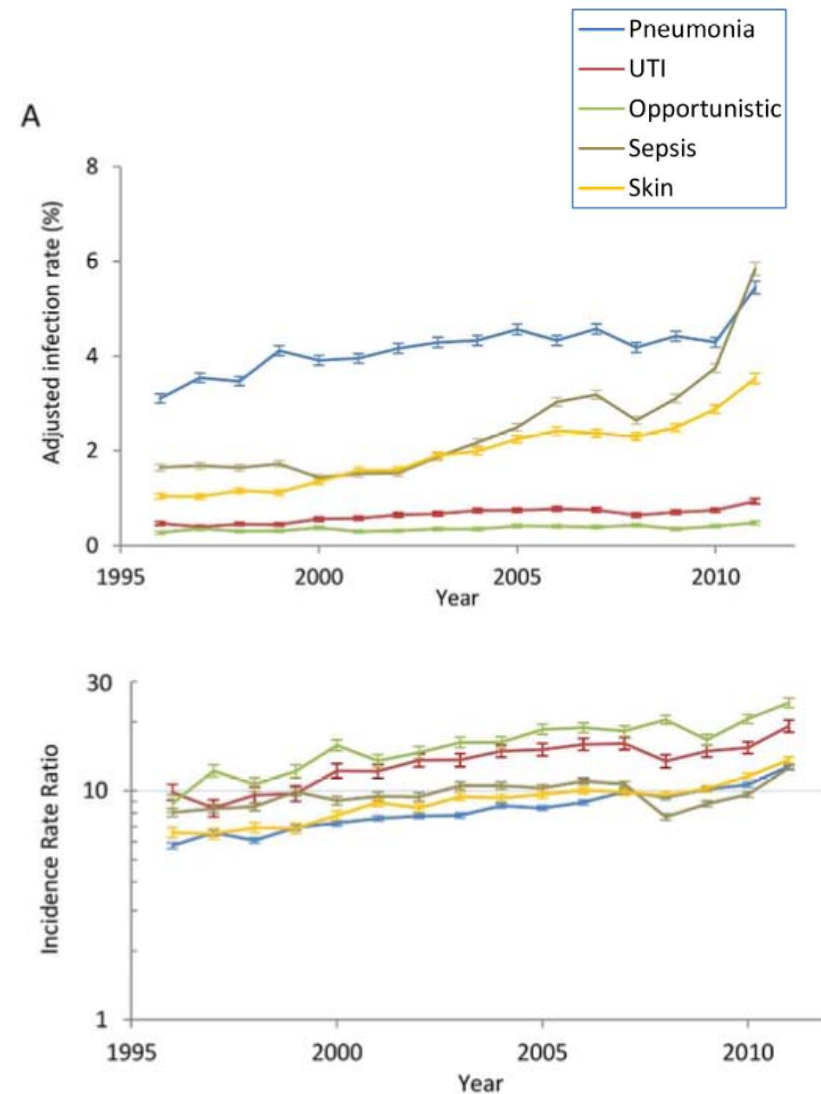
**Μέθοδοι:** US Nationwide Inpatient Sample

**Συχνότητα νοσηλειών για:**

1. Σήψη
2. UTI
3. Πνευμονία
4. Ευκαιριακές
5. Λοιμώξεις δέρματος

για την περίοδο 1996-2011 και σύγκριση με το γενικό πληθυσμό

**Συμπέρασμα:** Σημαντική αύξηση της συχνότητας νοσηλειών λόγω λοίμωξης σε ασθενείς με ΣΕΛ μεταξύ 1996-2011



# Νεφρίτιδα ΣΕΛ – Η δεκαετία της MAINTAIN

## AZA vs. MMF για αγωγή συντήρησης σε νεφρίτιδα ΣΕΛ

**Σκοπός:** 10ετή αποτελέσματα της μελέτης MAINTAIN – προγνωστικοί παράγοντες καλής νεφρικής έκβασης

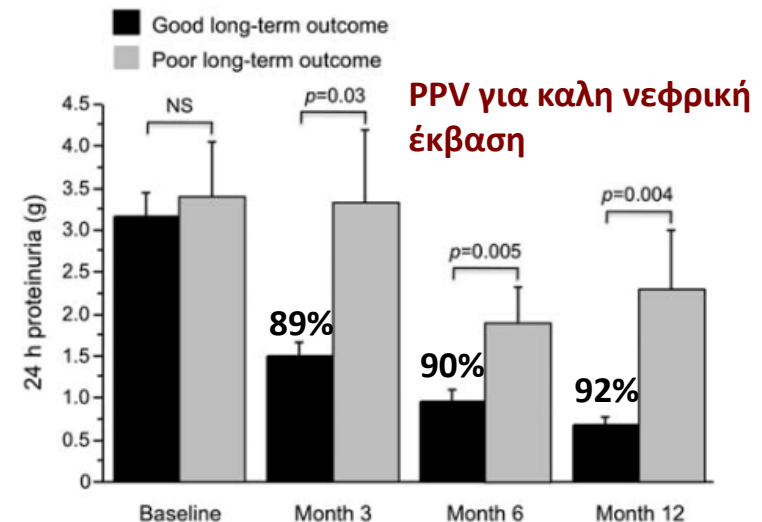
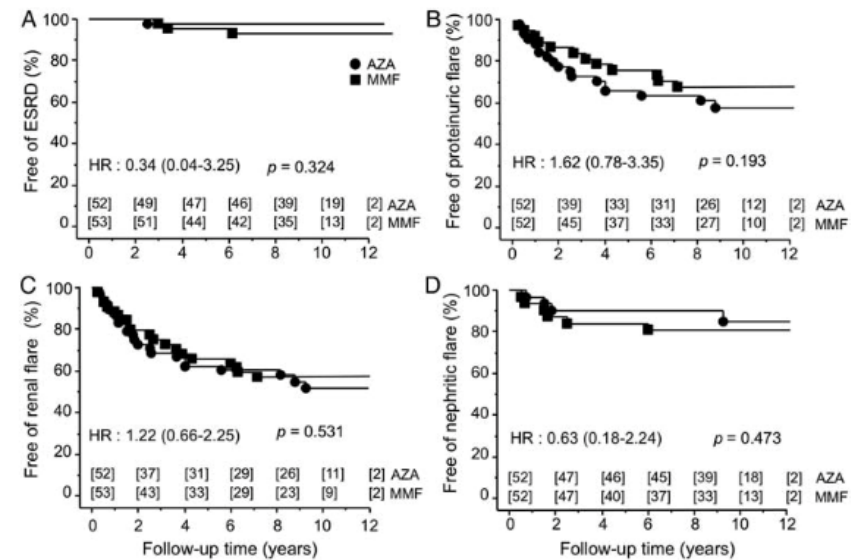
**Μέθοδοι:** 105 ασθενείς με LN (2002-06) – 13 lost to follow-up

### Εκβάσεις:

1. Θνητότητα
2. ESRD
3. Νεφρικές εξάρσεις
4. 24h Upr

### Συμπέρασμα:

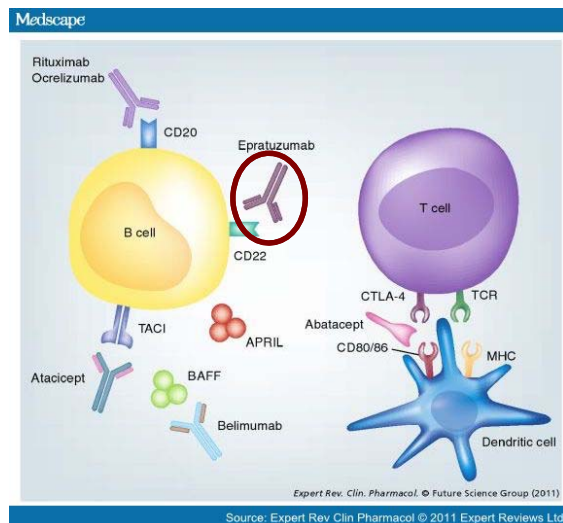
1. Μακροχρόνια ισοδυναμία MMF και AZA ως αγωγή συντήρησης στον ΣΕΛ
2. Σημαντική θετική προγνωστική αξία της πρώιμης μείωσης της Upr για καλή 10ετή έκβαση



# Κλινικές δοκιμές

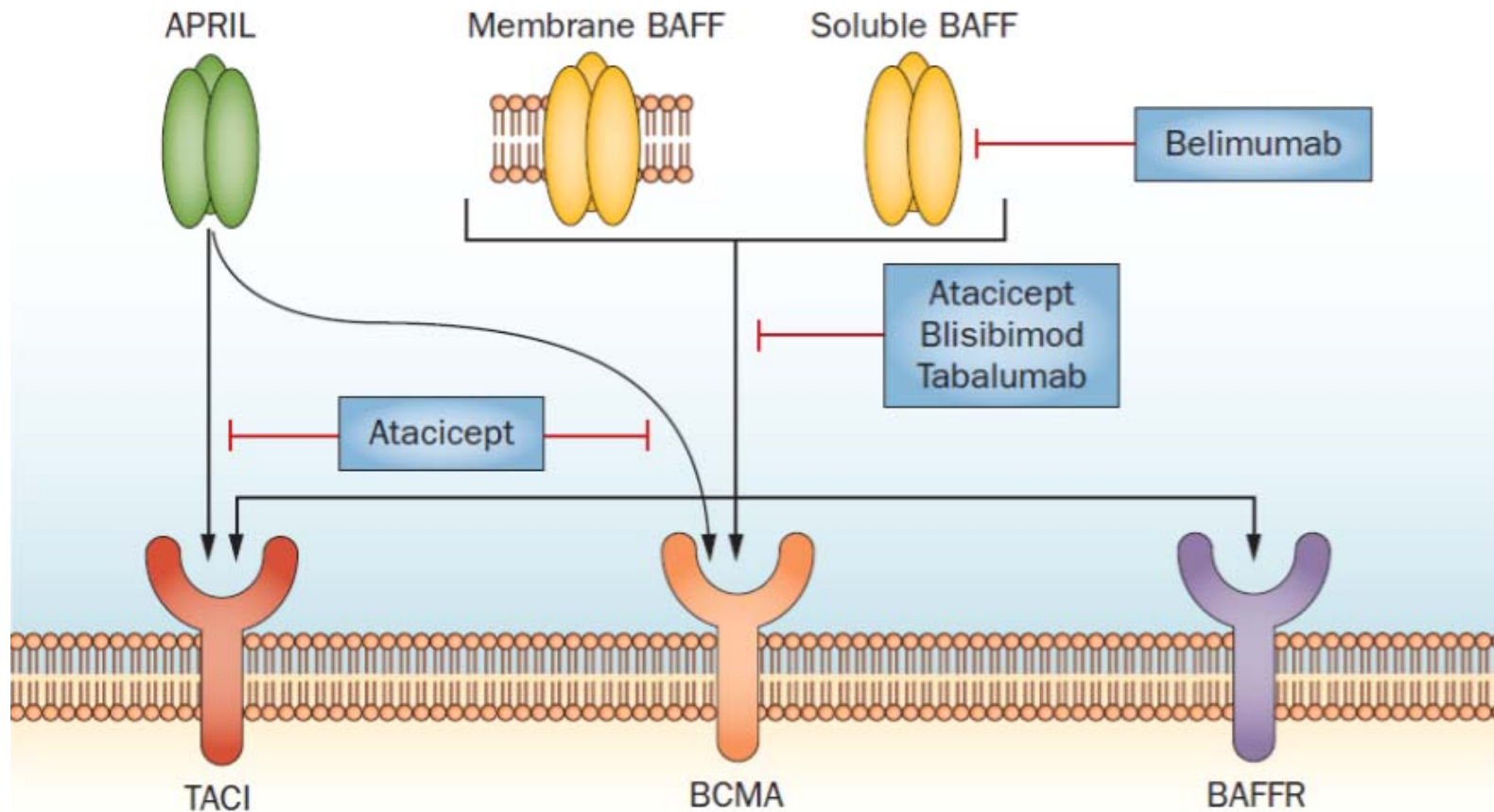
2015: Η αποτυχία του epratuzumab

**UCB announces Phase 3 clinical trial program for epratuzumab in Systemic Lupus Erythematosus did not meet primary endpoint**



# Κλινικές δοκιμές βιολογικών φαρμάκων

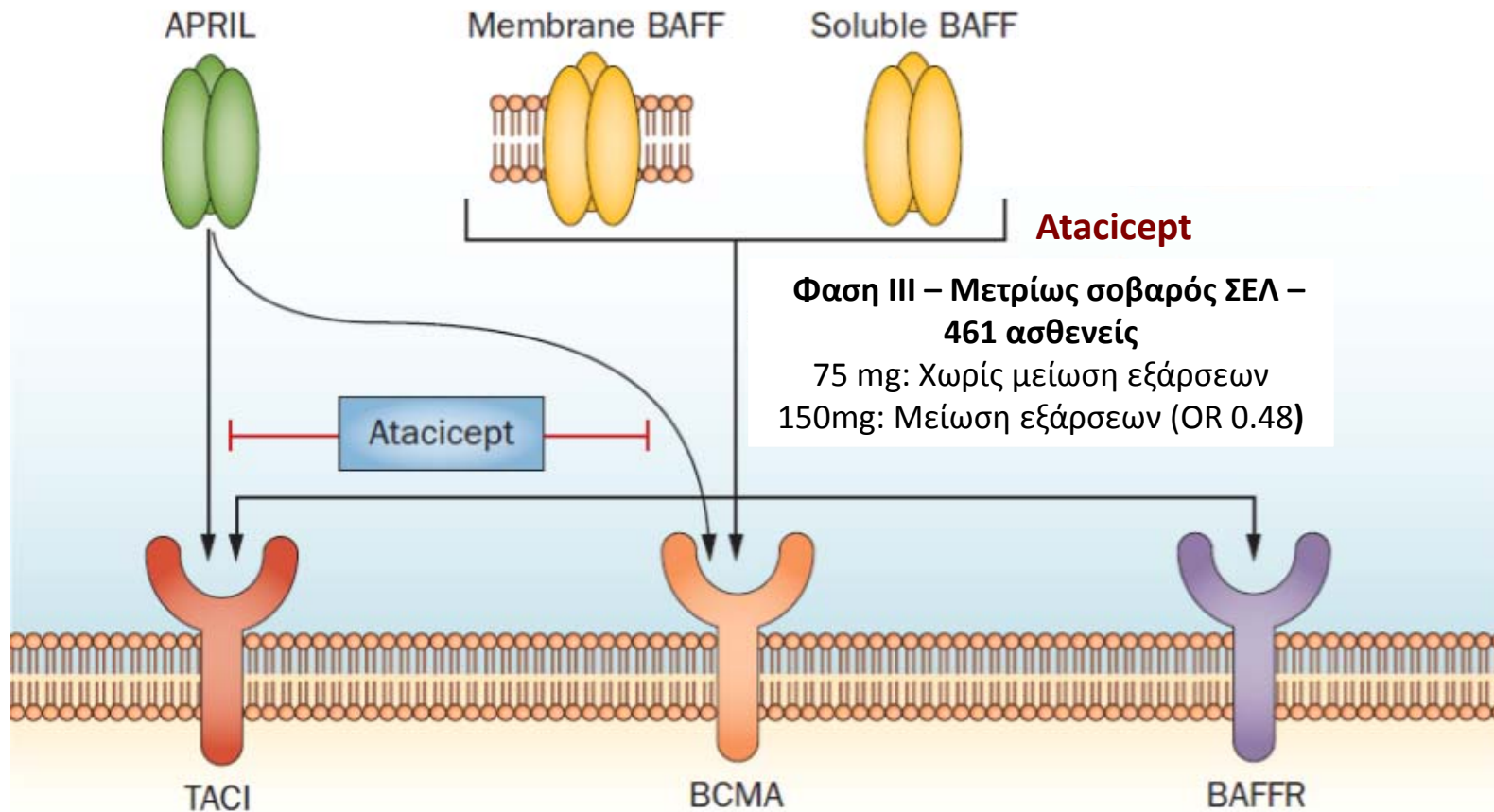
## Ο άξονας BAFF-APRIL





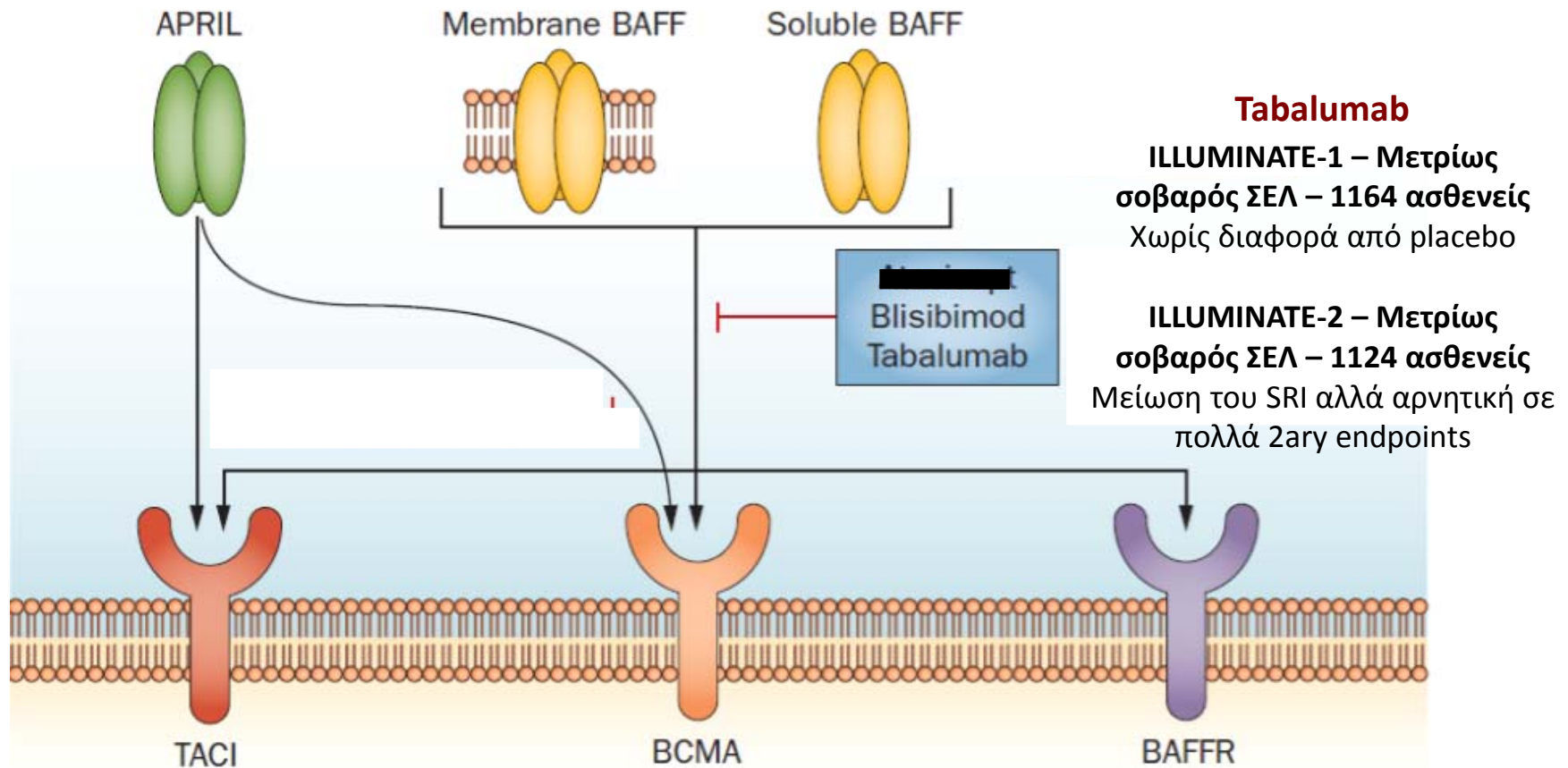
# Κλινικές δοκιμές βιολογικών φαρμάκων

## Atacicept



# Κλινικές δοκιμές βιολογικών φαρμάκων

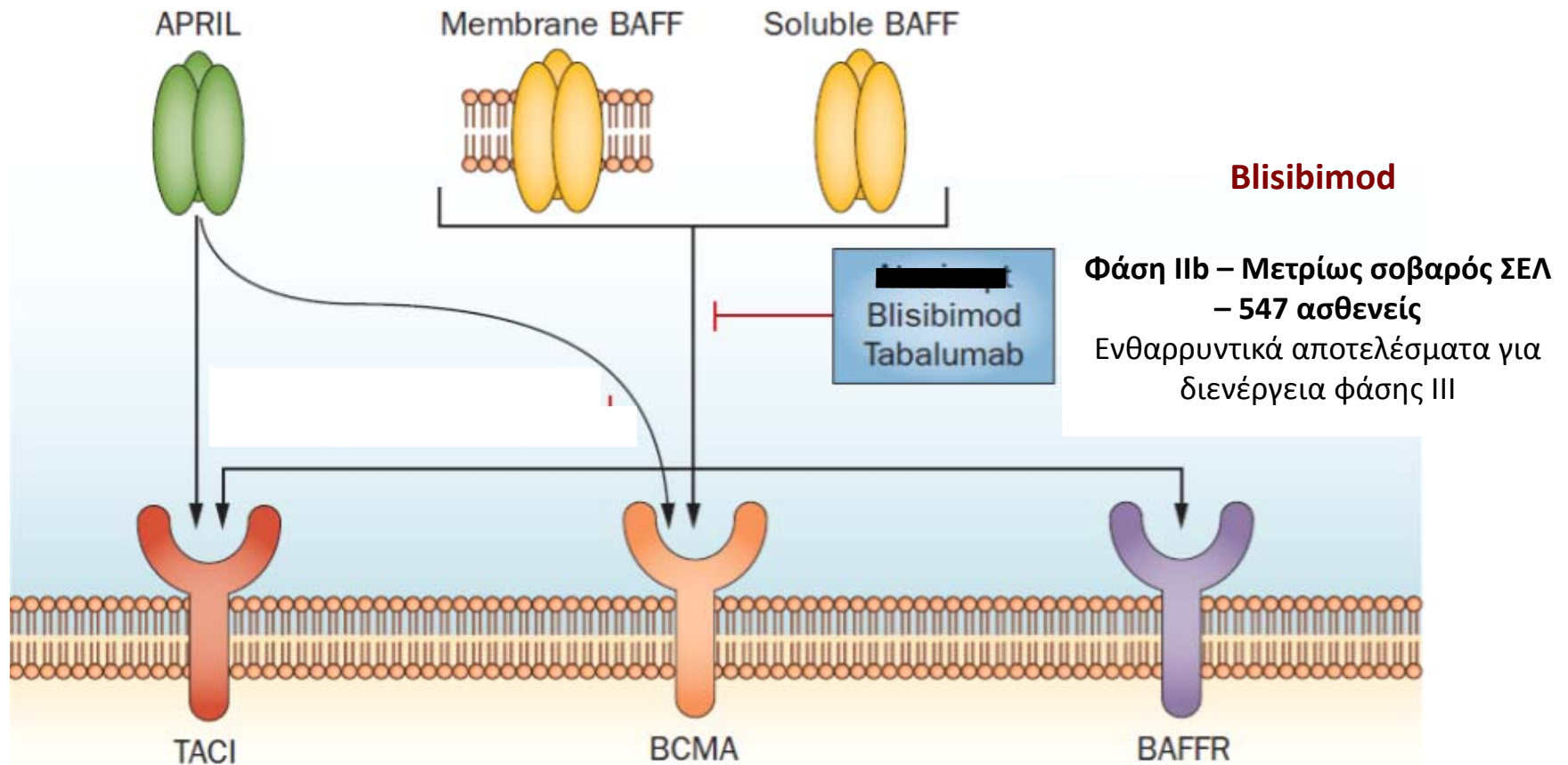
## Tabalumab - Blisibimod





# Κλινικές δοκιμές βιολογικών φαρμάκων

## Tabalumab - Blisibimod



# Περίγραμμα

- **Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος**
  - Ενεργότητα – Βλάβη - Συννοσηρότητες
  - Θεραπεία
- **Σύνδρομο Sjögren**
  - Πρόγνωση
  - Θεραπεία
- **Φλεγμονώδεις μυοπάθειες**
  - Κλινικές εκδηλώσεις
  - Θεραπεία

# Αντισώματα στο SS πριν τη διάγνωση της νόσου

**Σκοπός:** Πόσο νωρίς εμφανίζονται αυτοαντισώματα σε ανθρώπους που αναπτύσσουν στη συνέχεια σύνδρομο Sjögren

**Μέθοδοι:** Nested case-control study

**Malmö primary SS registry** and 2 Swedish healthcare biobanks

- 117 ασθενείς με 1οπαθές SS → 175 δείγματα ορού πριν τη διάγνωση του SS
- 117 controls
- Έλεγχος για ANA, RF, anti-Ro, anti-La

**Αποτελέσματα:**

- Τουλάχιστον 1 αυτοαντίσωμα παρόν: **81% των ασθενών** (ANA > RF > anti-Ro > anti-La)
- Ως και 20 έτη πριν τη διάγνωση της νόσου (**median 4.3-5.1 έτη**)
- anti-Ro/anti-La σχετιζόμενα με διάγνωση σε νεαρή ηλικία και σοβαρό φαινότυπο

**Συμπέρασμα:** Παρουσία αυτοαντισωμάτων στον ορό ασθενών με SS πολλά χρόνια (ίσως και πάνω από 20) πριν τη διάγνωση

Προσυμπτωματικός έλεγχος σε επιλεγμένα άτομα;

## Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients

Spanish Group of Autoimmune Diseases (GEAS)-SS Study Group

1045 ασθενείς με pSS

**Σκοπός:** Συσχέτιση ενεργότητας νόσου στη διάγνωση με θνητότητα

**Μέθοδος:** Πολυπαραγοντική μελέτη παλινδρόμησης – Καμπύλες επιβίωσης

Μέσο follow-up: 117 μήνες – 115 ασθενείς πέθαναν (11%)

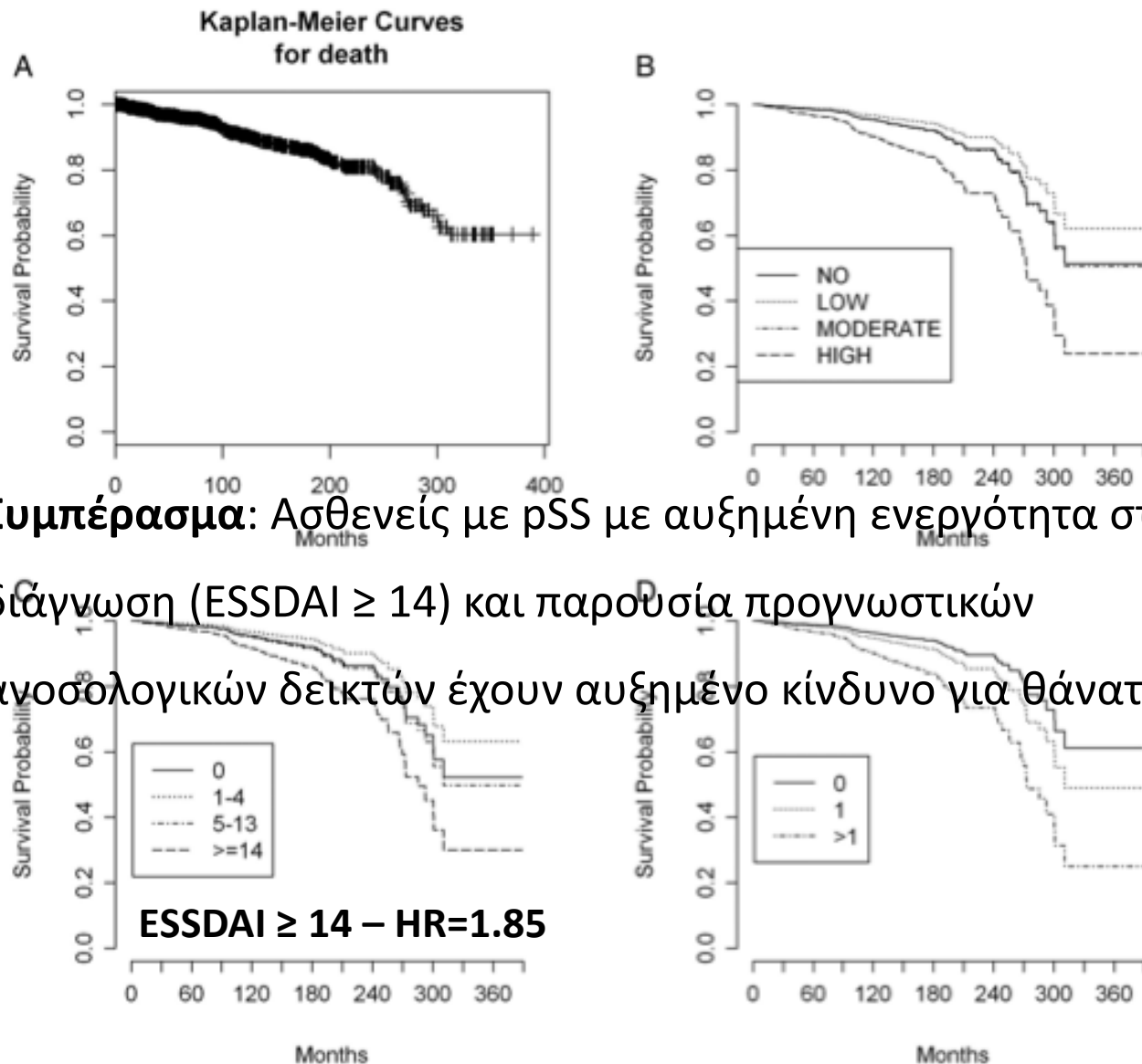
**Baseline προγνωστικοί παράγοντες:** 1) Άρρεν φύλο, 2) Κρυοσφαιρίνες, ↓ C4

**Μεγαλύτερος κίνδυνος:** Ύπαρξη > 1 προγνωστικών παραγόντων

- Λεμφοπενία
- anti-La
- Μονοκλωνική γαμμαπάθεια
- ↓C3, ↓C4 και/ή κρυοσφαιρίνες

**HR: 2.82**

## Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients



## The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome

- 174 ασθενείς με pSS – 16 με non-Hodgkin λέμφωμα (NHL)
- Αναδρομική ανασκόπηση φακέλων και βιοψιών σιελογόνων αδένων
- Συσχέτιση:
  - Ιστολογικών ευρημάτων [lymphocytic focus score (LFS) και κλάσματα IgA, IgG, IgM πλασματοκυττάρων]

**με**

- Κλινική έκβαση: Κυρίως NHL
- Κλινικούς δείκτες (ESSDAI και εξωαδενικές εκδηλώσεις)

## The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome

- Μέσο LFS σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που εμφάνισαν NHL ( $3.0 \pm 0.894$  vs  $2.25 \pm 1.086$ ;  $p=0.021$ ).
- Όριο  $\geq 3$  foci για ανάπτυξη NHL:
  - **PPV : 16%**
  - **NPV: 98%**
- LFS  $\geq 3$  ανεξάρτητη συσχέτιση με NHL σε πολυπαραγοντική μελέτη παλινδρόμησης

### **Συμπέρασμα:**

- Σημαντική προγνωστική αξία της βιοψίας σιελογόνων αδένων ρουτίνας στην κλινική πράξη.
- Το LFS είναι χρήσιμο για την ανίχνευση ασθενών που θα εμφανίσουν NHL

## Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study)

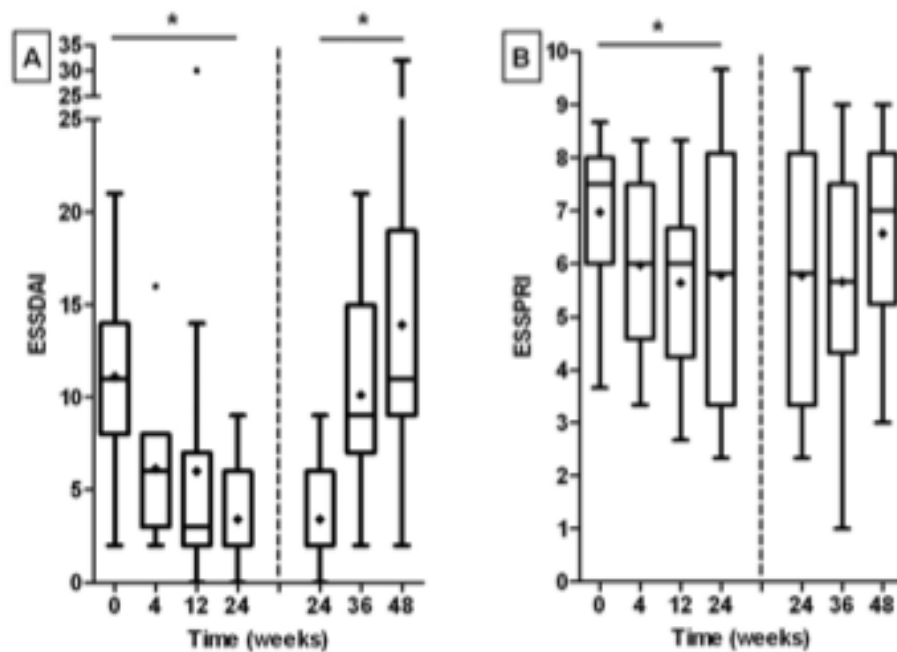
- Ανοιχτή μελέτη (proof of concept)
- **15 ασθενείς**
- IV abatacept σε σχήμα όμοιο με τη PA
- Follow- up: Εβδομάδα 4, 12, 24 (υπό έλεγχο πέρασ της θεραπείας).
- **Τελικά σημεία:**
  - ESSDAI
  - ESSPRI

**Table 1** Baseline characteristics of the ASAP study population

Variable	Median (IQR) or n (%)
Age (years)	43 (32–51)
Female gender, n (%)	12 (80)
Disease duration (months)	11 (7–36)
IgG (g/L)	20.2 (15.3–26.7)
RF (kIU/L)	43 (20–184)
Anti-Ro/SSA positive, n (%)	15 (100)
Anti-La/SSB positive, n (%)	12 (80)
UWS (mL/min)	0.12 (0.07–0.23)
SWS (mL/min)	0.39 (0.24–0.57)
ESSDAI	11 (8–14)
Articular domain, n (%)*	13 (87)
Biological domain, n (%)*	11 (73)
CNS domain, n (%)*	0 (0)
Constitutional domain, n (%)*	5 (33)
Cutaneous domain, n (%)*	4 (27)
Glandular domain, n (%)*	11 (73)
Haematological domain, n (%)*	2 (13)
Lymphadenopathy domain, n (%)*	1 (7)
Muscular domain, n (%)*	0 (0)
PNS domain, n (%)*	1 (7)
Pulmonary domain, n (%)*	3 (20)
Renal domain, n (%)*	0 (0)
ESSPRI	7.5 (6.0–8.0)
Use of artificial tears, n (%)	15 (100)
Use of artificial saliva, n (%)	1 (7)
Use of prednisone, n (%)†	1 (7)
Use of hydroxychloroquine, n (%)†	2 (13)



## Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study)



Μεγαλύτερη βελτίωση σε:

- Αρθρίτιδα
- Συστηματικά
- Λεμφαδενοπάθεια

•Χωρίς βελτίωση στη λειτουργία σιελογόνων και δακρυικών αδένων

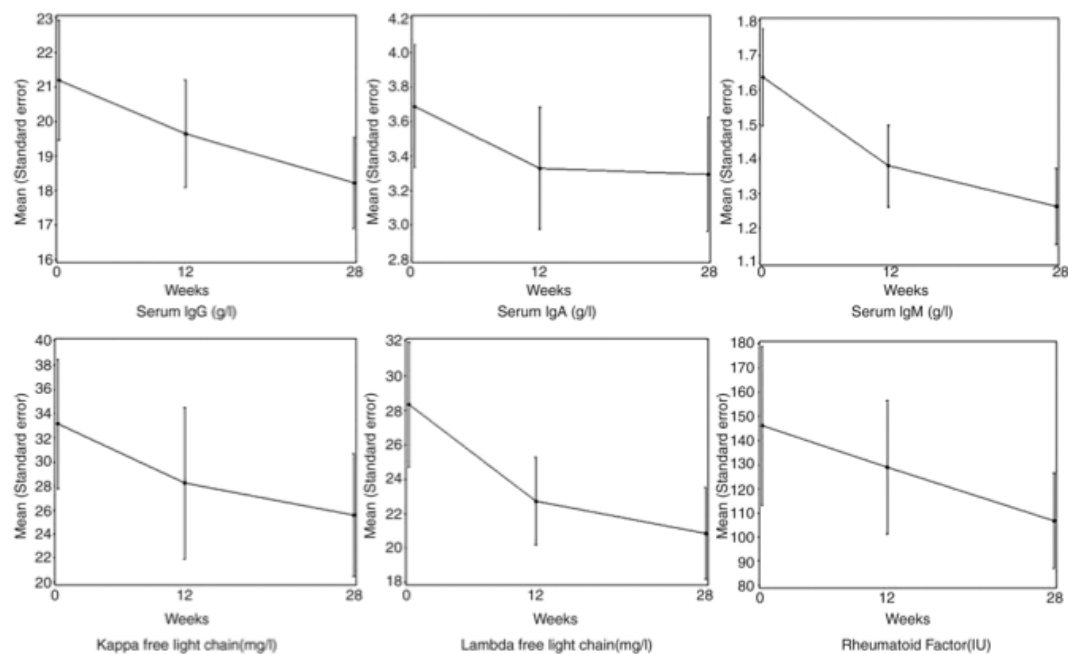
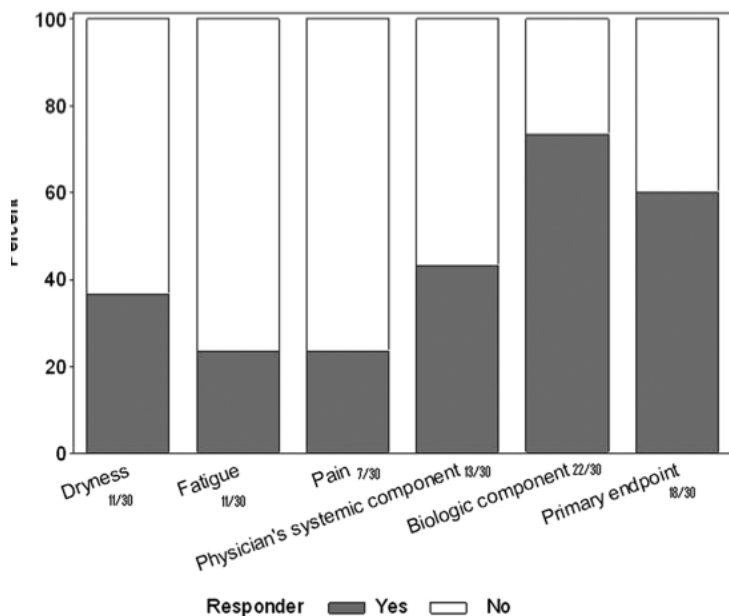
**Συμπέρασμα:** Το abatacept μειώνει την ενεργότητα και την κόπωση και βελτιώνει την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με SS

## Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study

- 30 ασθενείς
- **Κριτήρια εισαγωγής:** SSA(+)<sup>ve</sup> ΚΑΙ:
  - Συστηματικές επιπλοκές ή
  - Διόγκωση σιελογόνων αδένων ή
  - Πρωιμη νόσο (< 5 έτη) ή
  - Δείκτες ενεργοποίησης Β-κυττάρων
- Διάρκεια 6 μήνες
- **1ary endpoints: Βελτίωση σε 2/5**
  - Μείωση  $\geq 30\%$  στην ξηρότητα (VAS)
  - Μείωση  $\geq 30\%$  στην κόπωση (VAS)
  - Μείωση  $\geq 30\%$  στον πόνο (VAS)
  - Μείωση  $\geq 30\%$  στο VAS ιατρού
  - Βελτίωση  $> 25\%$  σε οποιοδήποτε δείκτη ενεργοποίησης Β κυττάρων

# Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study

**Primary endpoint: 60%**  
**Mean ESSDAI: 8.8 → 6.3**



**Συμπέρασμα:** Τα δεδομένα υποστηρίζουν τη διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών σε επιλεγμένους ασθενείς με pSS

# Περίγραμμα

- **Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος**
  - Παθογένεση
  - Ενεργότητα – Βλάβη - Συννοσηρότητες
  - Θεραπεία
- **Σύνδρομο Sjögren**
  - Πρόγνωση
  - Θεραπεία
- **Φλεγμονώδεις μυοπάθειες**
  - Κλινικές εκδηλώσεις
  - Θεραπεία

## Risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in individuals with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study

**Σκοπός:** Κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (DVT και PE) σε ασθενείς με νέα διάγνωση ΠΜ/ΔΜ

- Μελέτη πληθυσμού (Population-based)
- 752 περιπτώσεις ασθενών με ΠΜ/ΔΜ
- ~ 7500 controls

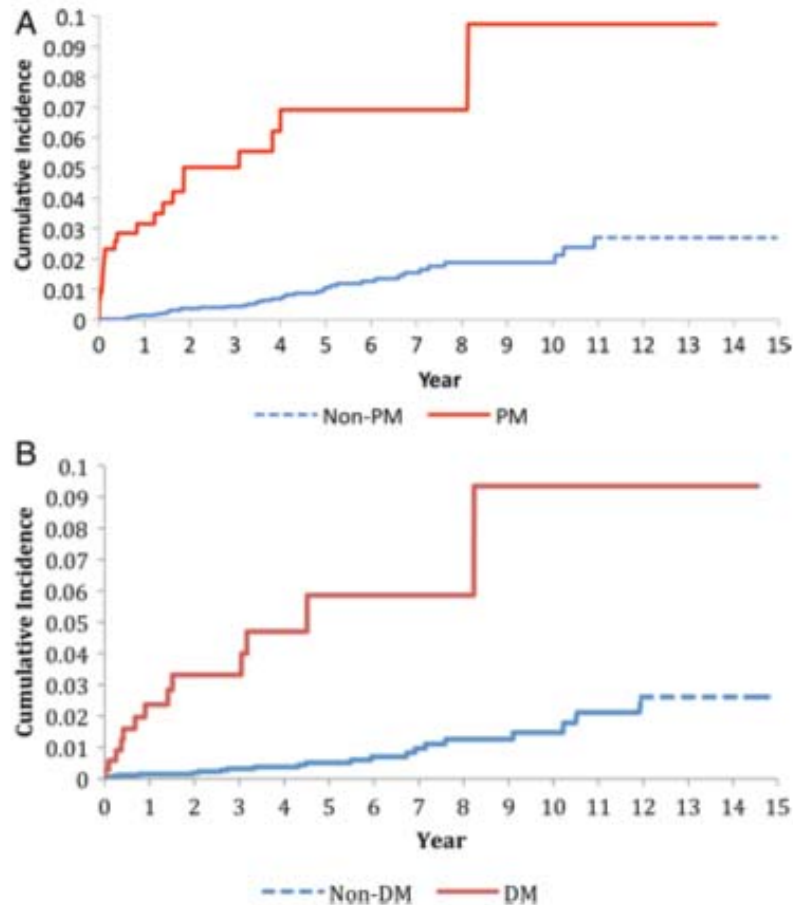
**Table 4** Multivariable analysis of the risk of VTE, DVT and PE in individuals with PM/DM

	PM n=443	Non-PM n=4603	DM n=355	Non-DM n=3577
VTE				
Multivariable HR (95% CI)	7.0 (3.34 to 14.64)	1.0	8.39 (3.04 to 23.14)	1.0
DVT				
Multivariable HR (95% CI)	6.16 (2.07 to 18.35)	1.0	9.40 (2.88 to 30.68)	1.0
PE				
Multivariable HR (95% CI)	7.23 (2.86 to 18.29)	1.0	4.70 (0.85 to 25.98)	1.0

DM, dermatomyositis; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; PM, polymyositis; VTE, venous thromboembolism.

EXTENDED REPORT

# Risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in individuals with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study



**Figure 1** Cumulative incidence of venous thromboembolism in the 443 cases with incident polymyositis (PM) (upper panel) and 355 cases with dermatomyositis (DM) (lower panel) as compared with age-matched, sex-matched and entry-time-matched controls randomly selected from the general population.

**Συμπέρασμα:** Ασθενείς με PM/DM έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για VTE (1<sup>η</sup> μελέτη πληθυσμού)

## EXTENDED REPORT

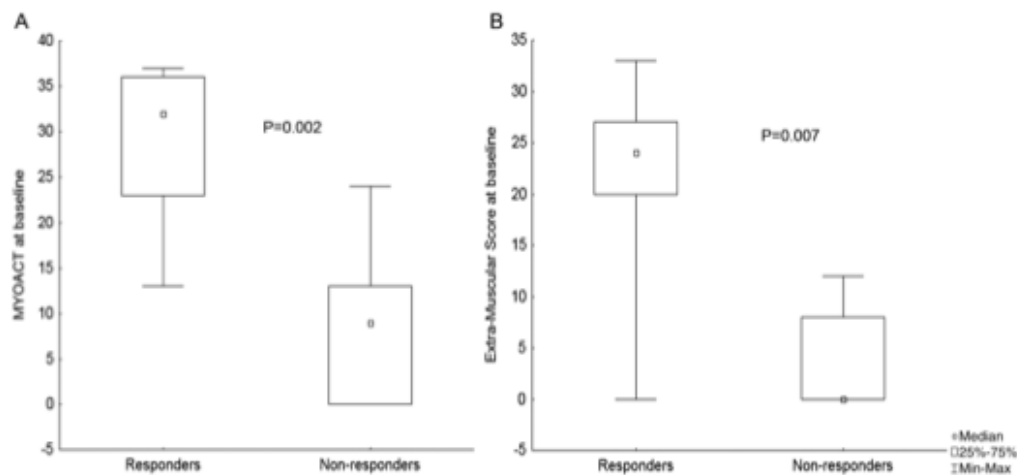
# Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up

- Ανοιχτή μελέτη
- **15 ασθενείς με ανθεκτική μυοσίτιδα**
- SC anakinra για 12 μήνες
- Εκτίμηση κλινικής απόκρισης:
  - Six-item core set measures of disease activity International Myositis Assessment and Clinical Studies (**IMACS**) and functional index (**FI**)
- **Επαναληπτικές βιοψίες μυός**
  - Φλεγμονώδεις διηθήσεις, IL-1α, IL-1β, IL-1Rα και MHC-class I

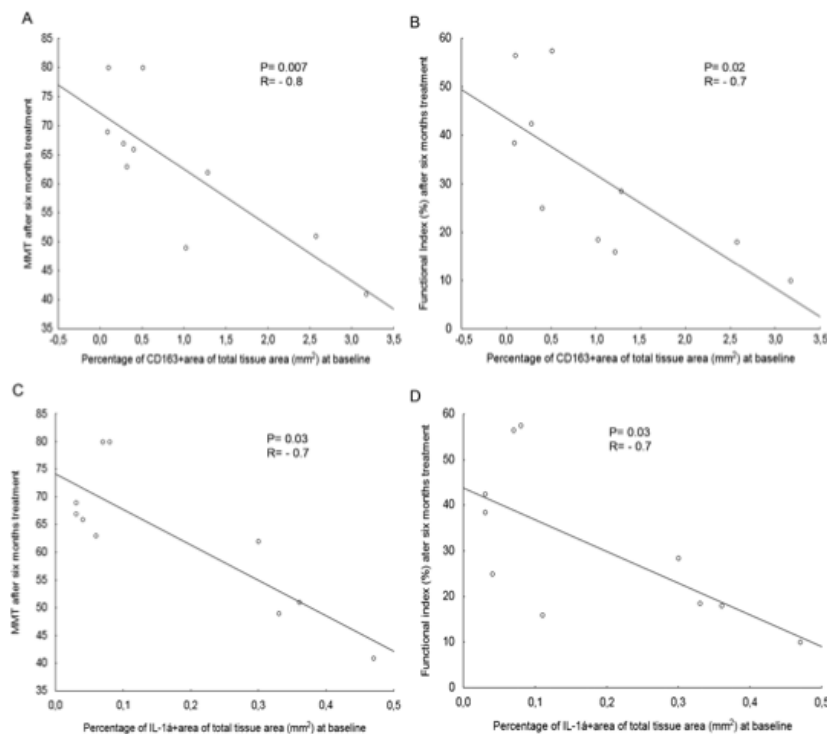
Disease duration at inclusion (years)	Previous treatment
4	Pred, AZA
1	Pred, AZA, ETN
9	Pred, AZA, MTX, IFX, ETN
5	Pred, AZA, MTX, CyA, IFX
6	Pred, AZA, MTX, Ivig, IFX, CyX
6	Pred, AZA, Ivig, CyX, IFX
19	Pred, AZA, MTX, CyA, Ivig, IFX
8	Pred, AZA, CyA
14	Pred, MTX, AMA, CyA, Ivig, IFX, creatine
7	Pred, AZA
8	Pred, MTX, CyA, Ivig, IFX
10 months	Pred, AZA
10	Pred, AZA, MTX
10	Pred, MTX, Ivig
6	Pred, AZA, MTX, CyA, IFX, oxandrolone

# Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up

- Βελτίωση σε 7 ασθενείς
- Σταθεροποίηση σε 5
- Επιδείνωση σε 3



Συσχέτιση απάντησης με υψηλό MYOACT και εξω-μυϊκό score στο baseline



Συσχέτιση απάντησης με απουσία μακροφάγων και IL-1α στις βιοψίες μύος