

ΠΑΥ σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ
ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Σύγκρουση συμφερόντων

Παρούσα παρουσίαση: Καμία

Honoraria for lectures and/or consultancy from Enorasis, BMS, MSD, Abbvie, Genesis Pharma, Hospital Line, UCB, Novartis, Pfizer UK/Greece

Sponsorship Agreement
Chugai Pharma UK

Case 1



70 ετών με δύσπνοια στην κόπωση από 3μήνου

Ατομικό ιστορικό: Αρτηριακή υπέρταση
Υπερχοληστερολεμία

Βαλσαρτάνη-υδροχλωροθειαζίδη
Σιμβαστατίνη

Case 1



70 ετών με δύσπνοια στην κόπωση από 3μήνου

Ατομικό ιστορικό: Αρτηριακή υπέρταση
Υπερχοληστερολεμία

Βαλσαρτάνη-υδροχλωροθειαζίδη
Σιμβαστατίνη

Ακρόαση καρδιάς: Loud P2

Ακρόαση πνευμόνων: τρίζοντες
βάσεων άμφω

BP:130/75 mmHg

HR: 98/min

SpO₂: 97% on air

HRCT θώρακα: ήπια διάμεση ίνωση

Σπυρομέτρηση FVC: 70,6% predicted

DLCO: 61.5% predicted



Ρευματολογική εκτίμηση

Χωρίς συμπτωματολογία συστηματικού νοσήματος

- Αρθρίτιδα
- Έλκη στοματικής κοιλότητας
- Φωτοευαισθησία
- Εξανθήματα
- Σκληροδακτυλία
- Ισχαιμικά έλκη δακτύλων

- ✓ Δυσκαταποσία
- ✓ Ενδοσκόπηση ΑΠΣ – γαστρίτιδα άντρου
- ✓ Βιοψία (-)

Raynaud?

WBC	6000
HB (gr/dl)	13
PLT/μl	373000
TKE (mm/h)	9
CRP (mg/dl)	0.54 (<0.5)
RF	(-)
ANA	1/640
ACA	(-)
Anti-dsDNA	(-)
Anti-SSA (Ro)	(-)
Anti-SSA (La)	(-)
Anti-SCL-70	(-)
Anti-RNP	(-)
Jo-1	(-)
ANCA	(-)
Anti-CCP	(-)
Γ. ΟΥΡΩΝ	κφ

Case 1

Η δύσπνοια παραμένει...καρδιολογική εκτίμηση

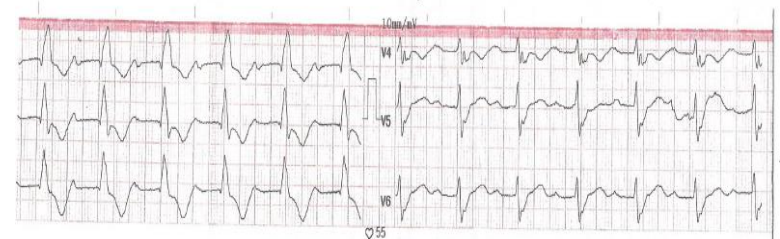
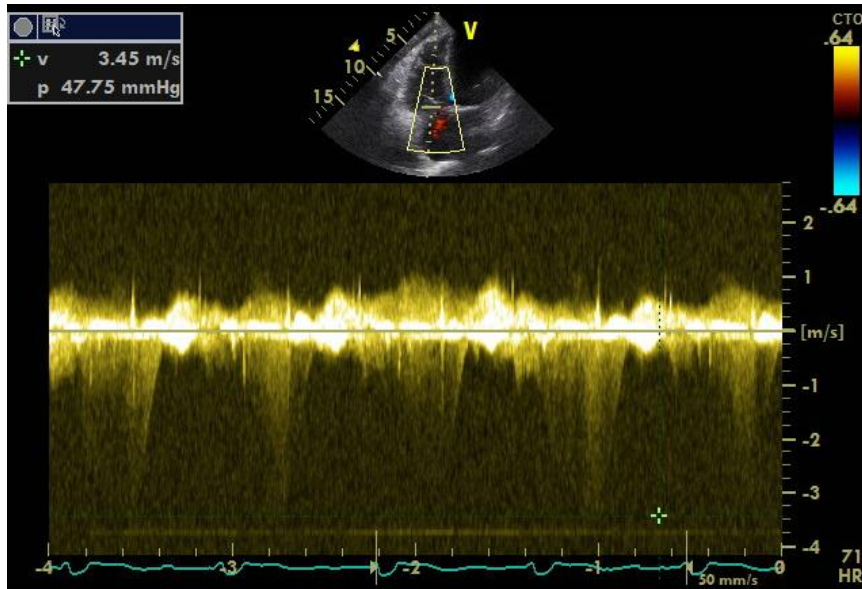
- Echo καρδιάς sPAP: 80mmHg



Image04.avi



Image05.avi



Case 1

- Δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα: χωρίς ευρήματα ισχαιμικής μυοκαρδιακής νόσου
 - Σπινθηρογράφημα καρδιάς: χωρίς σημεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου
 - V/Q scan: Φυσιολογικό
-
- SMWT: 216m
 - NYHA: III
 - NT-proBNP: 1861 ↑ ↑ (<349) pg/ml
 - Ουρικό οξύ: 11,2 ↑ (2,4-7,0)mg/dl

Case 1

Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός:

- mean PAP: 53mmHg
- PCWP : 12mmHg
- DPG: 13mmHg
- CO: 6 L/min
- PVR: 6,8 Woods
- SVR: 15 Woods

Συμπέρασμα: προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση

Έναρξη αγωγής: Ambrisentan 5mg 1x1

Tadalafil 20mg 2x1

- Διαταραχή της αιμάτωσης των άκρων χειρών – χωρίς τη χαρακτηριστική τριχρωματική αλλαγή του Raynaud

ΤΗΛΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΕΣ
ΗΠΙΑ ΣΚΛΗΡΟΔΑΚΤΥΛΙΑ

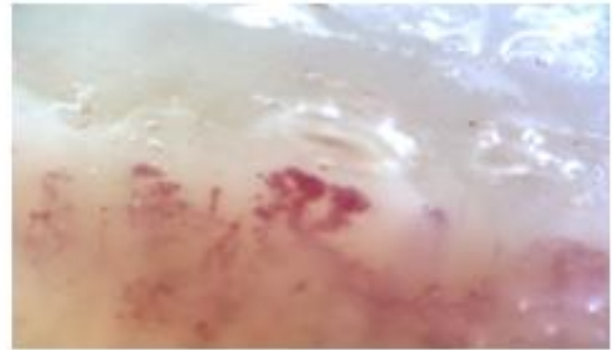
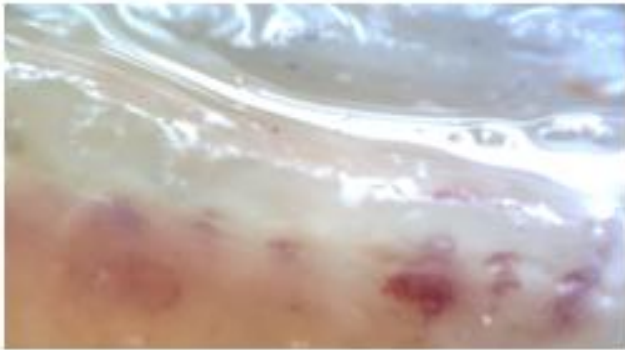
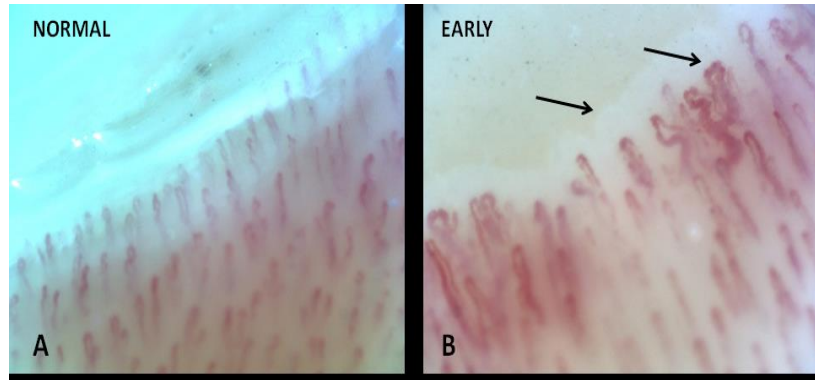


WBC	6000
HB (gr/dl)	14
PLT/μl	373000
TKE (mm/h)	9
CRP (mg/dl)	0.54 (<0.5)
RF	(-)
ANA	1/320
ACA	(-)
Anti-dsDNA	(-)
Anti-SSA (Ro)	(-)
Anti-SSA (La)	(-)
Anti-SCL-70	(-)
Anti-RNP	(-)
Jo-1	(-)
ANCA	(-)
Anti-CCP	(-)
Γ. ΟΥΡΩΝ	κφ

- Διαταραχή της αιμάτωσης των άκρων χειρών – χωρίς τη χαρακτηριστική τριχρωματική αλλαγή του Raynaud

ΤΗΛΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΕΣ
ΗΠΙΑ ΣΚΛΗΡΟΔΑΚΤΥΛΙΑ

WBC	6000	5600
HB (gr/dl)	14	11.9
PLT/μl	373000	201000
TKE (mm/h)	9	25
CRP (mg/dl)	0.54 (<0.5)	1.22 (<0.5)
RF	(-)	(-)
ANA	1/320	1/5120
ACA	(-)	(-)
Anti-dsDNA	(-)	(-)
Anti-SSA (Ro)	(-)	
Anti-SSA (La)	(-)	
Anti-SCL-70	(-)	(-)
Anti-RNP	(-)	(-)
Jo-1	(-)	(-)
ANCA	(-)	
Anti-CCP	(-)	
Γ. ΟΥΡΩΝ	κφ	κφ



ΕΝΕΡΓΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

Case 1

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ
ΣΟΒΑΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΗΠΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Prezolon 5mg/day

Μυκοφαινολικό οξύ 2gr/day

Nexium 40mg/day

Case 1

- 3/12

Επιδεινούμενη δύσπνοια – οιδήματα κάτω άκρων

NT-proBNP(pg/ml)	1861	2901↑
SMWT (mm)	216	180↓

Νοσηλεία Κ/Δ κλινική

-διουρητικά IV

-ΔΚΚ

	1os	2os
mean PAP (mmHg)	53	41
PCWP (mmHg)	12	8
PVR (Woods)	6.8	6.07
CI (L/min/m ²)	2.7	2.8

Ambrisentan 5mg 1x1

Tadalafil 20mg 2x1

Treprostinil 12ng/kg/min

Aldactone 100mg 1x1

Furosemide 40 1x1

Case 1

3/12 αργότερα....

NT-proBNP(pg/ml)	1861	2901	1110↓
SMWT (mm)	216	180	291↑

Ambrisentan 5mg 1x1

Tadalafil 20mg 2x1

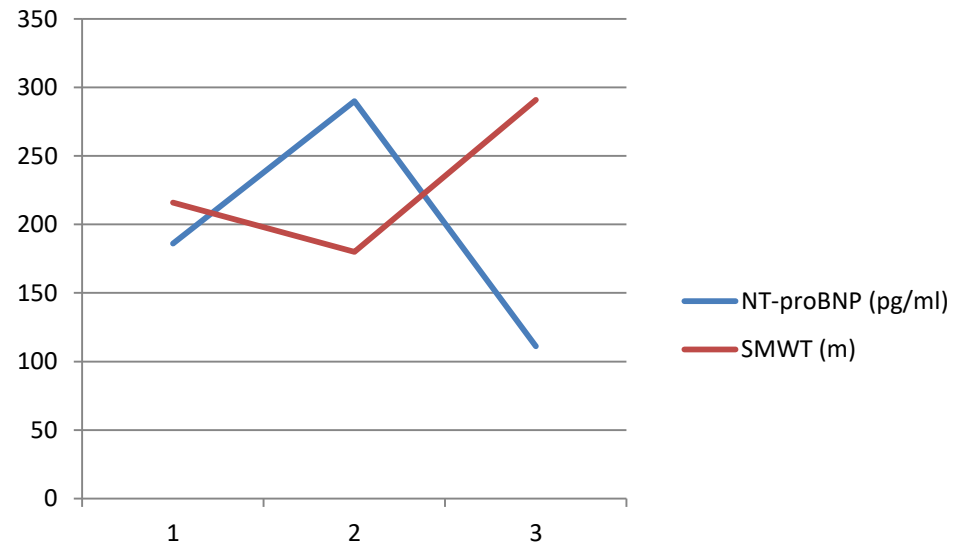
Treprostinil 25ng/kg/min

Eplerenone 25mg 1x1

Furosemide 40 1x3

Prezolon 5mg 1x1

Mycophenolate mofetyl 2gr/day



Θέματα προς συζήτηση

1. Διάγνωση SSc και SScPAH
2. Θεραπευτική αντιμετώπιση SScPAH
3. Συνολική αντιμετώπιση της νόσου

Θέματα προς συζήτηση

1. Διάγνωση SSc και SScPAH
2. Θεραπευτική αντιμετώπιση ΣΣΠΑΥ
3. Συνολική αντιμετώπιση της νόσου

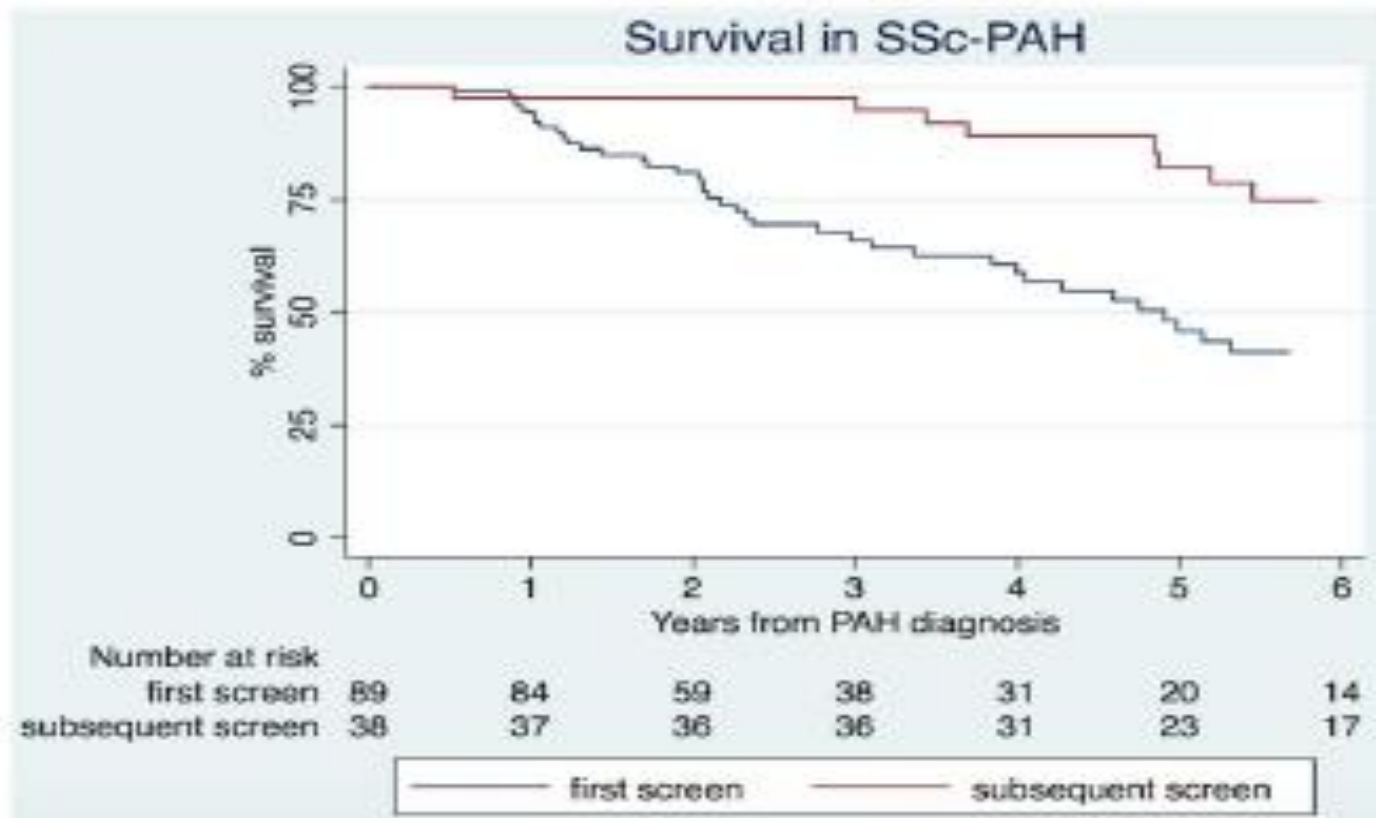
LATE ONSET SYSTEMIC SCLEROSIS

European League Against Rheumatology Scleroderma Trials and Research group database - 8554 patients

- ✓ Έναρξη νόσου > 70 ετών
- ✓ Περιορισμένη μορφή της νόσου (limited Systemic Sclerosis)
- ✓ Λιγότερα ισχαιμικά έλκη
- ✓ ACA
- ✓ Αυξημένη επίπτωση ΠΥ (προ και μετα –τριχοειδικής αιτιολογίας)

Hugle T et al, *Rheumatology* 2011

SSc-PAH: οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται «άμεσα» έχουν χειρότερη πρόγνωση

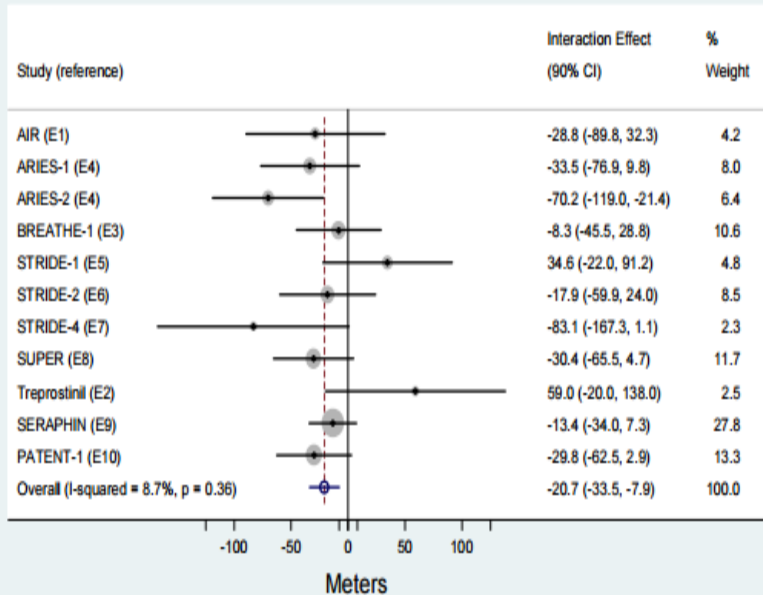


Θέματα προς συζήτηση

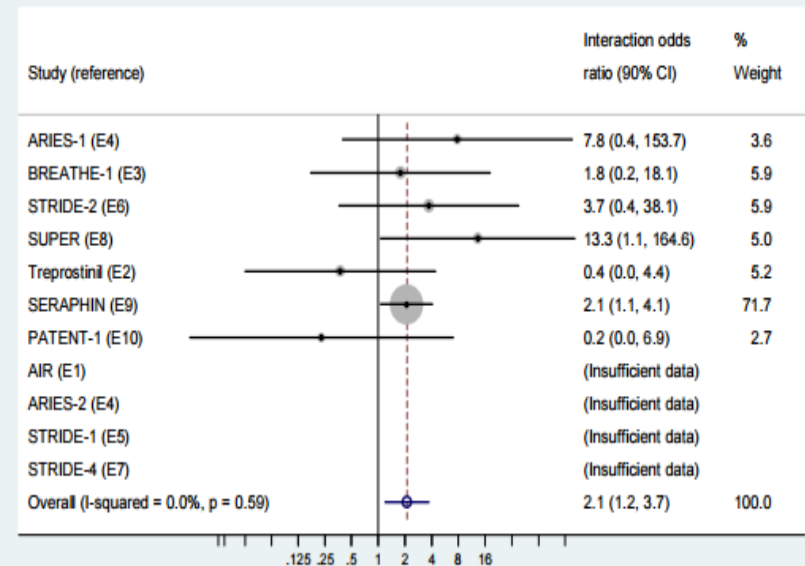
1. Διάγνωση SSC και SScPAH
2. Θεραπευτική αντιμετώπιση SScPAH
3. Συνολική αντιμετώπιση της νόσου

IPAH vs SScPAH: τα θεραπευτικά αποτελέσματα στην SScPAH είναι φτωχά

6MWT

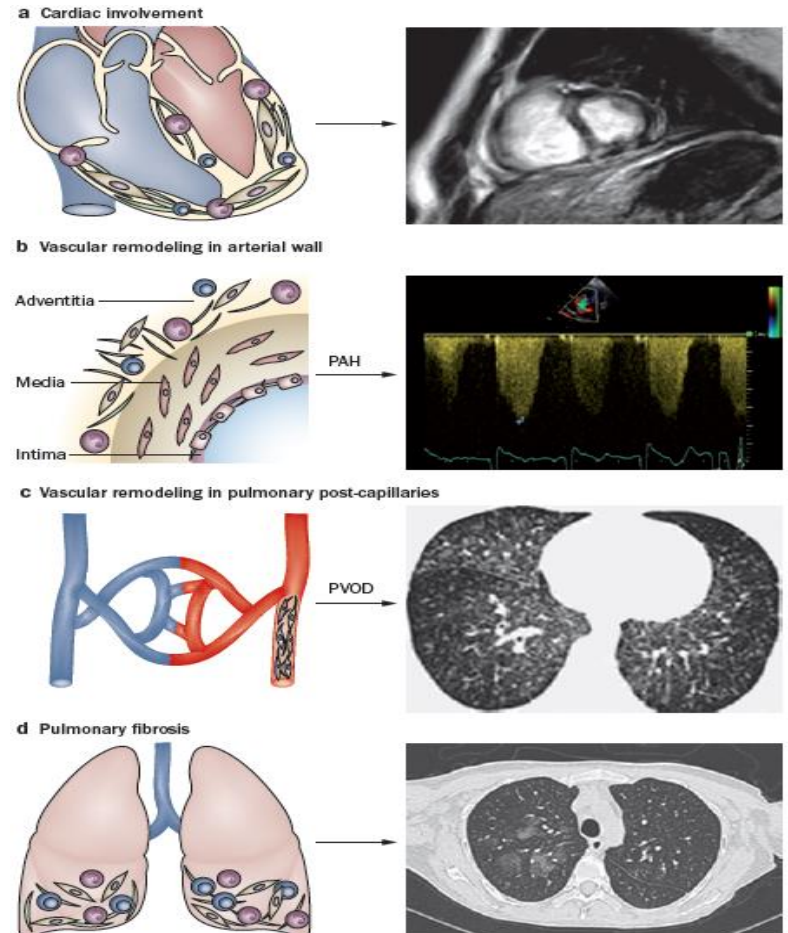


CLINICAL WORSENING



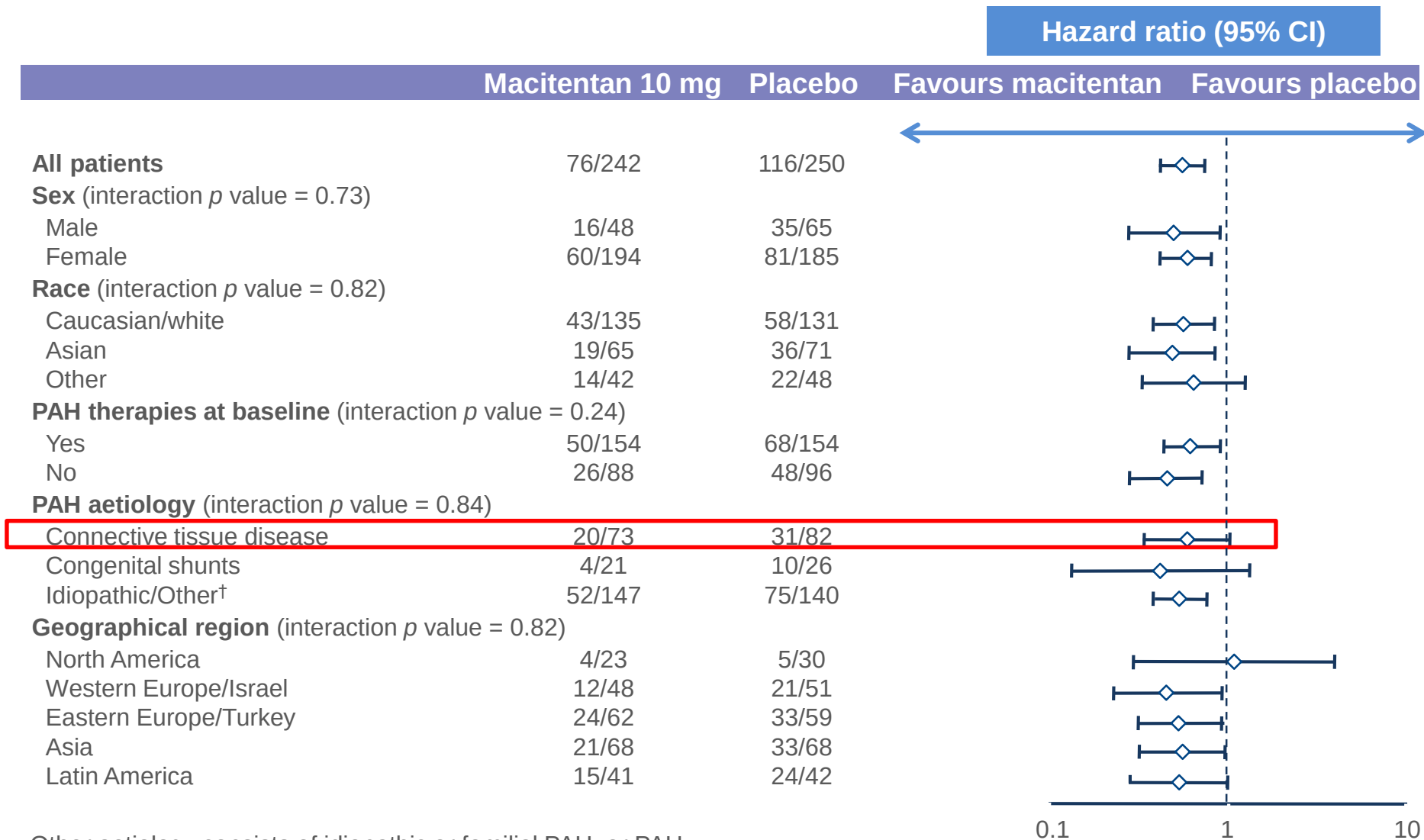
Ο μοναδικός φαινότυπος της SScPAH

- Μυοκαρδιακή δυσλειτουργία (μετα-τριχοειδική PH)
- Προσβολή πνευμονικών αρτηριών - PAH
- Φλεβοαποφρακτική νόσος
- Υποξία - Πνευμονική ίνωση



MACITENTAN

SERAPHIN STUDY Primary endpoint: Exploratory subgroup analysis

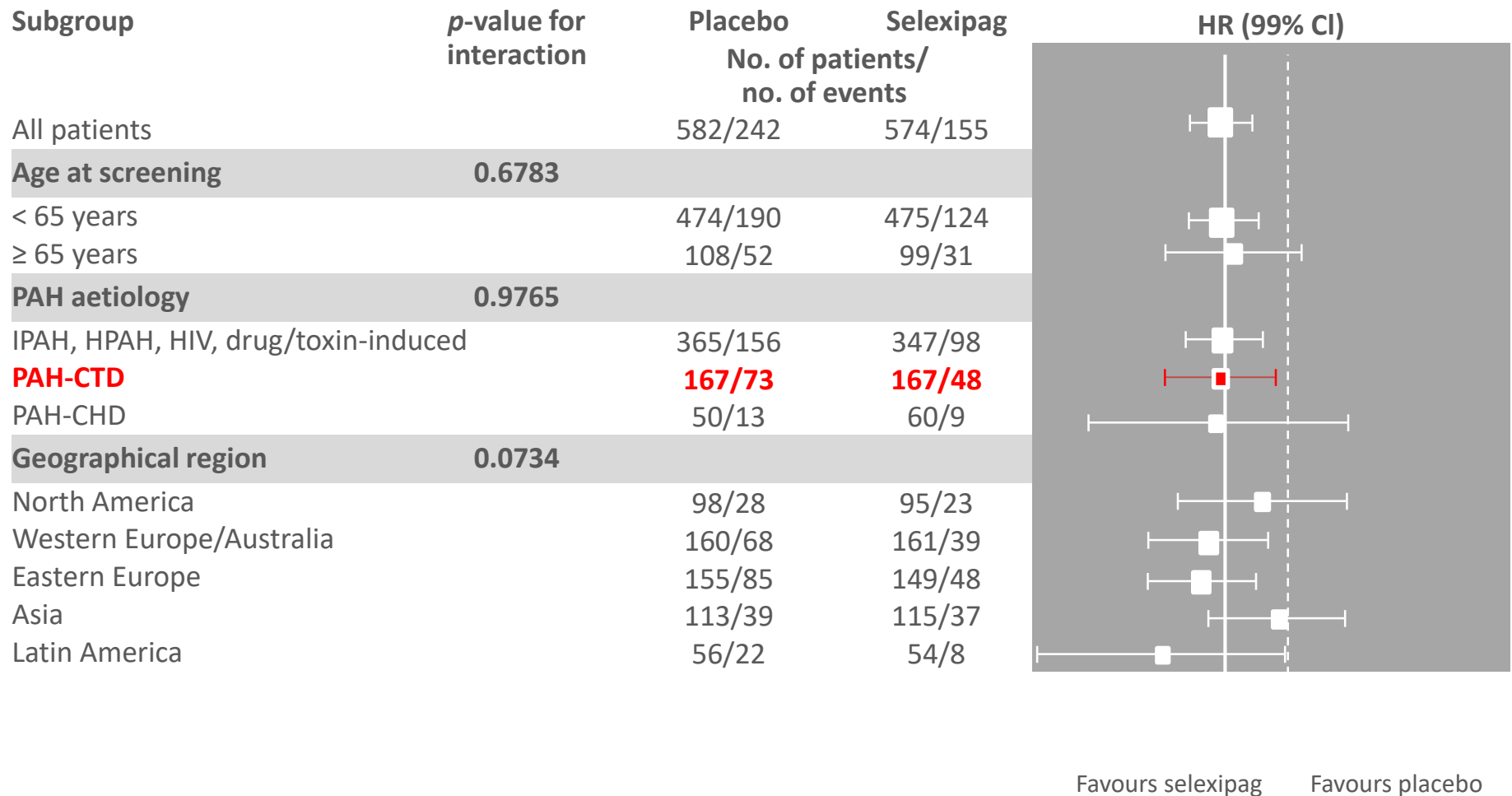


Other aetiology consists of idiopathic or familial PAH, or PAH related to HIV infection or drugs and toxins.

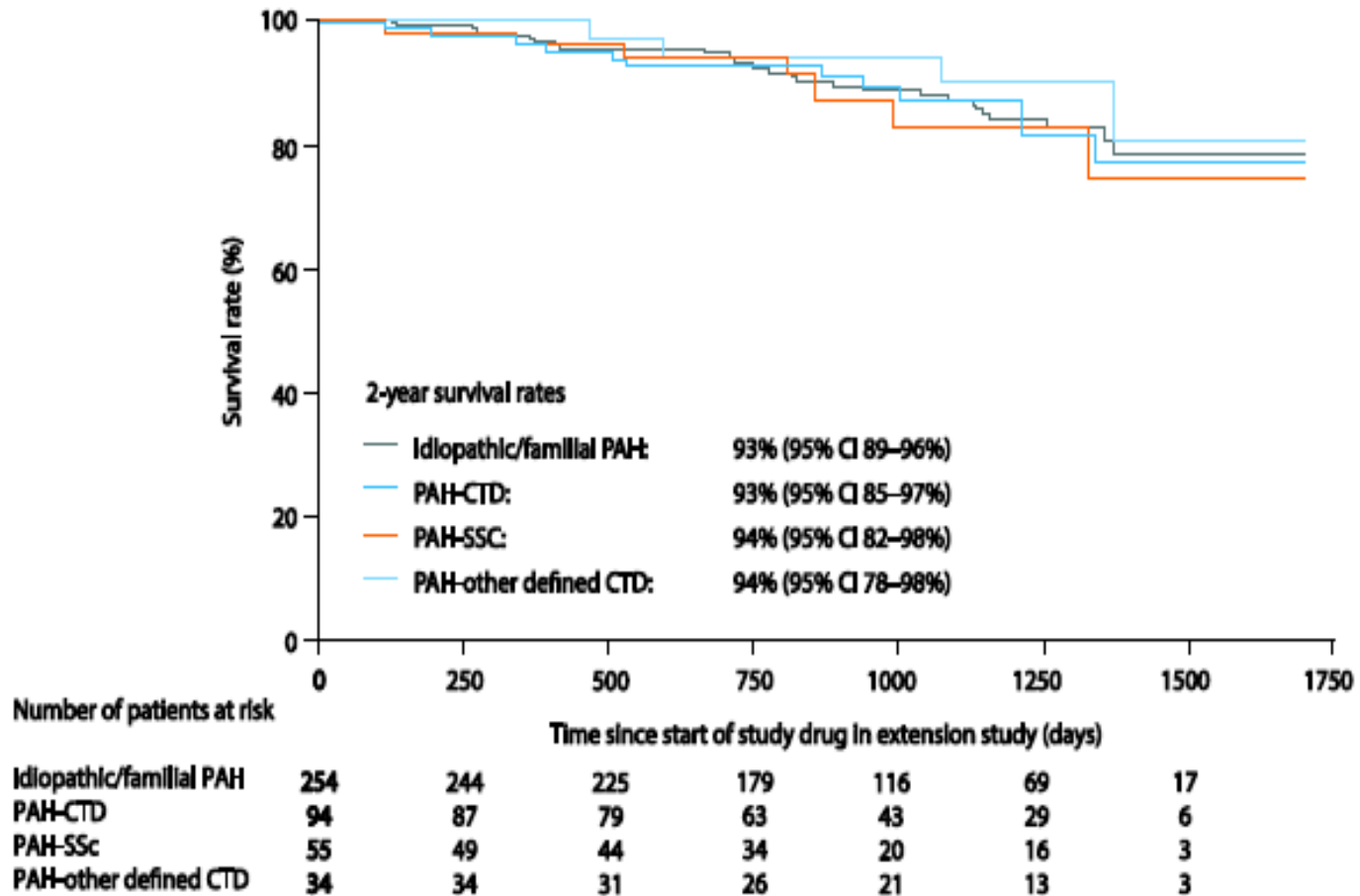
Selexipag – MEΛETH GRIPHON

Consistent treatment effect on the primary composite endpoint across pre-specified subgroups (2)

PAH-CTD: 334

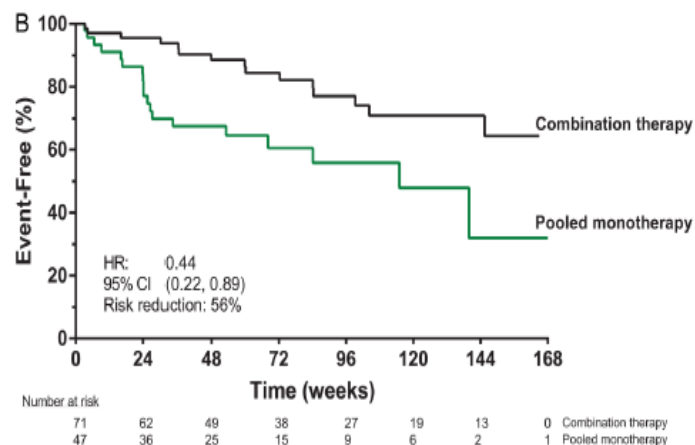
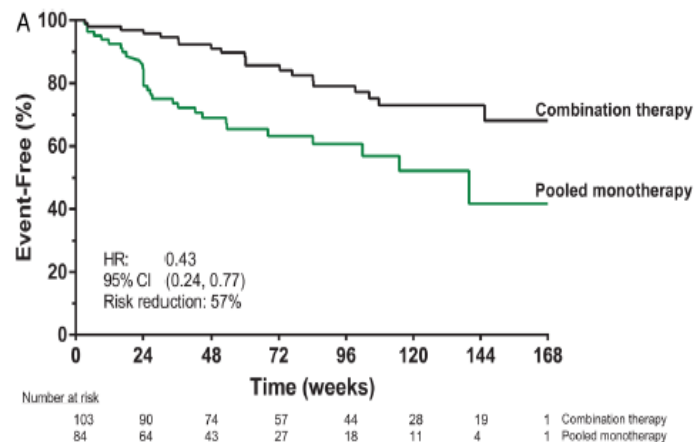


RIOCIQUAT - PATENT -2 STUDY



AMBITION TRIAL (ambrisentan+tadalafil versus monotherapy)

Figure 2 Kaplan-Meier curves for the time from randomisation to first adjudicated clinical failure in the (A) connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension population and (B) systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension population. Post hoc figures. The HR is for combination versus pooled monotherapy.

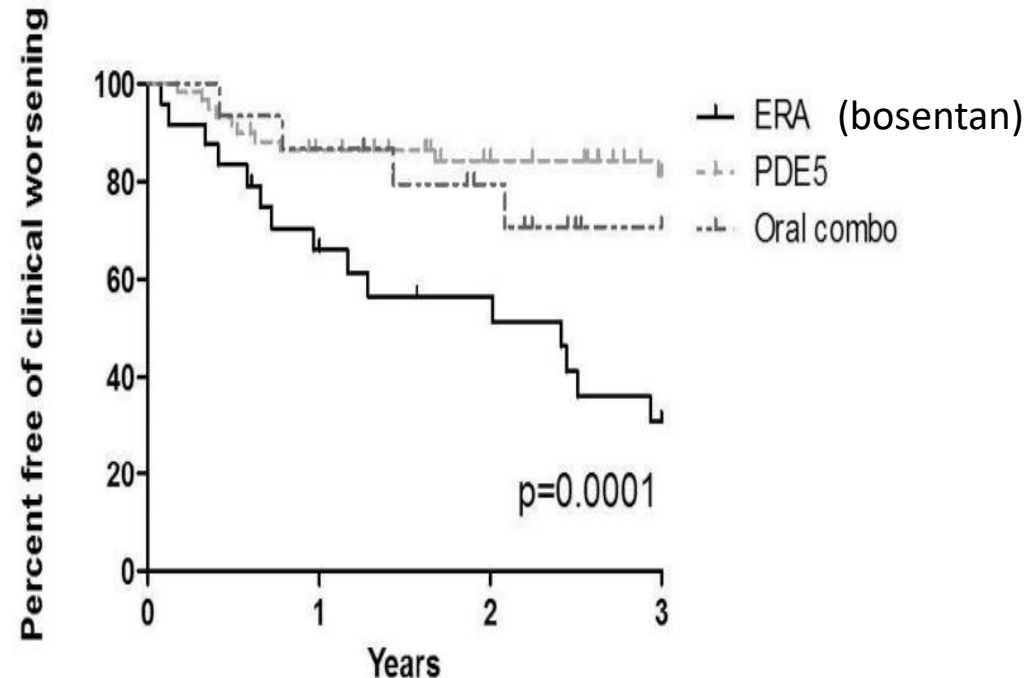


SScPAH: διαφορές μεταξύ αναστολέων ET-1 και PDE5

RHAROS registry:
98/178 SScPAH
patients

~~TLC < 65%
Χορήγηση
πρωτοκάνων~~

Σταθερή θεραπεία με ERA ή
αναστολέα της PDE-5 ή
συνδυασμό για 6 μήνες



Number at risk				
ERA	24	15	12	6
PDE5	59	49	39	28
Oral combo	15	14	10	3

Θέματα προς συζήτηση

1. Διάγνωση SSC και SScPAH
2. Θεραπευτική αντιμετώπιση SScPAH
3. Συνολική αντιμετώπιση της νόσου

Accepted Manuscript

RISE-SSc: Riociguat in diffuse cutaneous systemic sclerosis

Oliver Distler, Janet Pope, Chris Denton, Yannick Allanore, Marco Matucci-Cerinic,
Janethe de Oliveira Pena, Dinesh Khanna



RISE-SSc is a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study investigating the efficacy and safety of riociguat in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283762>

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

Otylia Kowal-Bielecka¹, Jaap Fransen², Jerome Avouac³, Mike Becker^{4, 5}, Agnieszka Kulak¹, Yannick Allanore³, Oliver Distler⁵, Philip Clements⁶, Maurizio Cutolo⁷, Laszlo Czirjak⁸, Nemanja Damjanov⁹, Francesco del Galdo¹⁰, Christopher P Denton¹¹, Jörg H W Distler¹², Ivan Foeldvari¹³, Kim Figelstone¹⁴, Marc Frerix¹⁵, Daniel E Furst⁶, Serena Guiducci¹⁶, Nicolas Hunzelmann¹⁷, Dinesh Khanna¹⁸, Marco Matucci-Cerinic¹⁶, Ariane L Herrick^{19, 20}, Frank van den Hoogen², Jacob M van Laar²¹, Gabriela Riemekasten²², Richard Silver²³, Vanessa Smith²⁴, Alberto Sulli⁷, Ingo Turner¹⁵, Alan Tyndall²⁵, Joep Welling²⁶, Frederic Wigley²⁷, Gabriele Valentini²⁸, Ulrich A Walker²⁵, Francesco Zulian²⁹, Ulf Müller-Ladner¹⁵ EUSTAR Coauthors

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>

Author affiliations +

Organ involvement	Recommendation 2016	Level of evidence	Strength of recommendation
Raynaud	Dihydropyridine – type calcium antagonists IV iloprost – or other available IV prostanoids	1A	A
	PDE-5 inhibitors Fluoxetine	1A 3	A C
Digital ulcers	IV iloprost Bosentan	1B 1B	A A
	PDE-5 inhibitors	1A	A
PAH	ERA PDE-5 inhibitors Riociguat IV epoprostenol	1B 1B 1B 1A	B B B A

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

Otylia Kowal-Bielecka¹, Jaap Fransen², Jerome Avouac³, Mike Becker^{4, 5}, Agnieszka Kulak¹, Yannick Allanore³, Oliver Distler⁵, Philip Clements⁶, Maurizio Cutolo⁷, Laszlo Czirjak⁸, Nemanja Damjanov⁹, Francesco del Galdo¹⁰, Christopher P Denton¹¹, Jörg H W Distler¹², Ivan Foeldvari¹³, Kim Figelstone¹⁴, Marc Frerix¹⁵, Daniel E Furst⁶, Serena Guiducci¹⁶, Nicolas Hunzelmann¹⁷, Dinesh Khanna¹⁸, Marco Matucci-Cerinic¹⁶, Ariane L Herrick^{19, 20}, Frank van den Hoogen², Jacob M van Laar²¹, Gabriela Riemekasten²², Richard Silver²³, Vanessa Smith²⁴, Alberto Sulli⁷, Ingo Turner¹⁵, Alan Tyndall²⁵, Joep Welling²⁶, Frederic Wigley²⁷, Gabriele Valentini²⁸, Ulrich A Walker²⁵, Francesco Zulian²⁹, Ulf Müller-Ladner¹⁵ EUSTAR Coauthors

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>

Author affiliations +

Organ involvement	Recommendation 2016	Level of evidence	Strength of recommendation
Raynaud	Dihydropyridine – type calcium antagonists IV iloprost – or other available IV prostanoids	1A	A
	PDE-5 inhibitors Fluoxetine	1A 3	A C
Digital ulcers	IV iloprost Bosentan	1B 1B	A A
	PDE-5 inhibitors	1A	A
PAH	ERA PDE-5 inhibitors Riociguat IV epoprostenol	1B 1B 1B 1A	B B B A

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

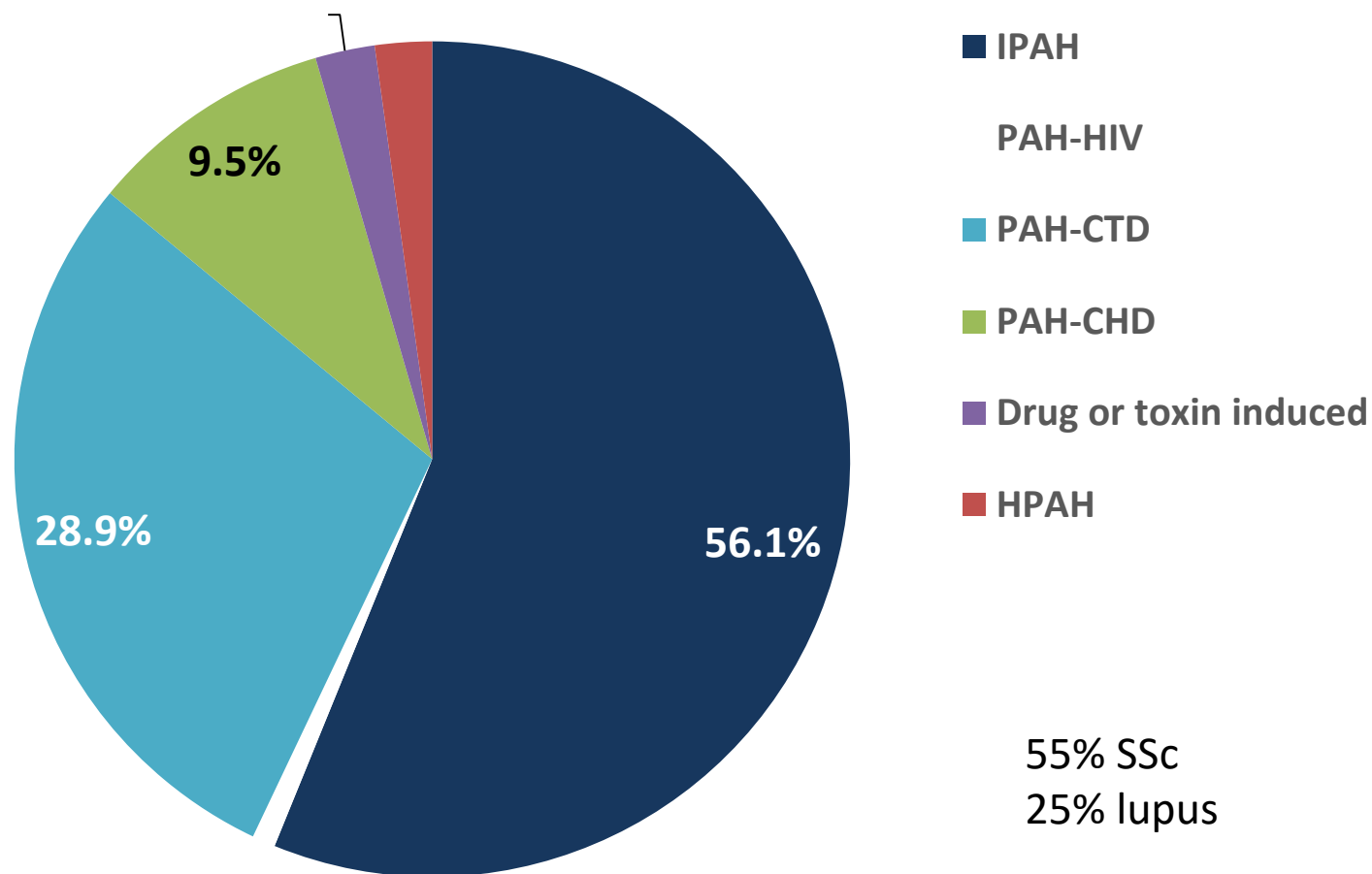
- Η ΡΑΗ αποτελεί μία σοβαρή επιπλοκή του συστηματικού σκληροδερματος
- Σχετίζεται με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή

Συνεργασία διαφορετικών ειδικοτήτων για τη διάγνωση και παρακολούθηση
της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή



Спасибо Gracias شکر Obrigado Спасибо Dank U
Grazie Euxαριστω Danke
Merci Thank You Ngiyabonga Dank U
Diolch Thank You
Obrigado
Dziękuję Dank U
Danke Grazie
Merci Dank U
Diolch Gracias
Terima Kasih
Grazie Tack
Tack Euxαριστω
Tack

ΜΕΛΕΤΗ GRIPHON – ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ



Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

Otylia Kowal-Bielecka¹, Jaap Fransen², Jerome Avouac³, Mike Becker^{4, 5}, Agnieszka Kulak¹, Yannick Allanore³, Oliver Distler⁵, Philip Clements⁶, Maurizio Cutolo⁷, Laszlo Czirjak⁸, Nemanja Damjanov⁹, Francesco del Galdo¹⁰, Christopher P Denton¹¹, Jörg H W Distler¹², Ivan Foeldvari¹³, Kim Figelstone¹⁴, Marc Frerix¹⁵, Daniel E Furst⁶, Serena Guiducci¹⁶, Nicolas Hunzelmann¹⁷, Dinesh Khanna¹⁸, Marco Matucci-Cerinic¹⁶, Ariane L Herrick^{19, 20}, Frank van den Hoogen², Jacob M van Laar²¹, Gabriela Riemekasten²², Richard Silver²³, Vanessa Smith²⁴, Alberto Sulli⁷, Ingo Turner¹⁵, Alan Tyndall²⁵, Joep Welling²⁶, Frederic Wigley²⁷, Gabriele Valentini²⁸, Ulrich A Walker²⁵, Francesco Zulian²⁹, Ulf Müller-Ladner¹⁵ EUSTAR Coauthors

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>

Author affiliations +

Organ involvement	Recommendation 2009	Recommendation 2016	Level of evidence	Strength of recommendation
Raynaud	Dihydropyridine – type calcium antagonists IV iloprost – or other available IV prostanoids	Dihydropyridine – type calcium antagonists IV iloprost – or other available IV prostanoids	1A	A
		PDE-5 inhibitors Fluoxetine	1A 3	A C
Digital ulcers	IV iloprost Bosentan	IV iloprost Bosentan	1B 1B	A A
		PDE-5 inhibitors	1A	A
PAH	ERA PDE-5 inhibitors IV epoprostenol			

2013 ACR / EULAR Criteria For The Classification Of Systemic Sclerosis (Scleroderma)*

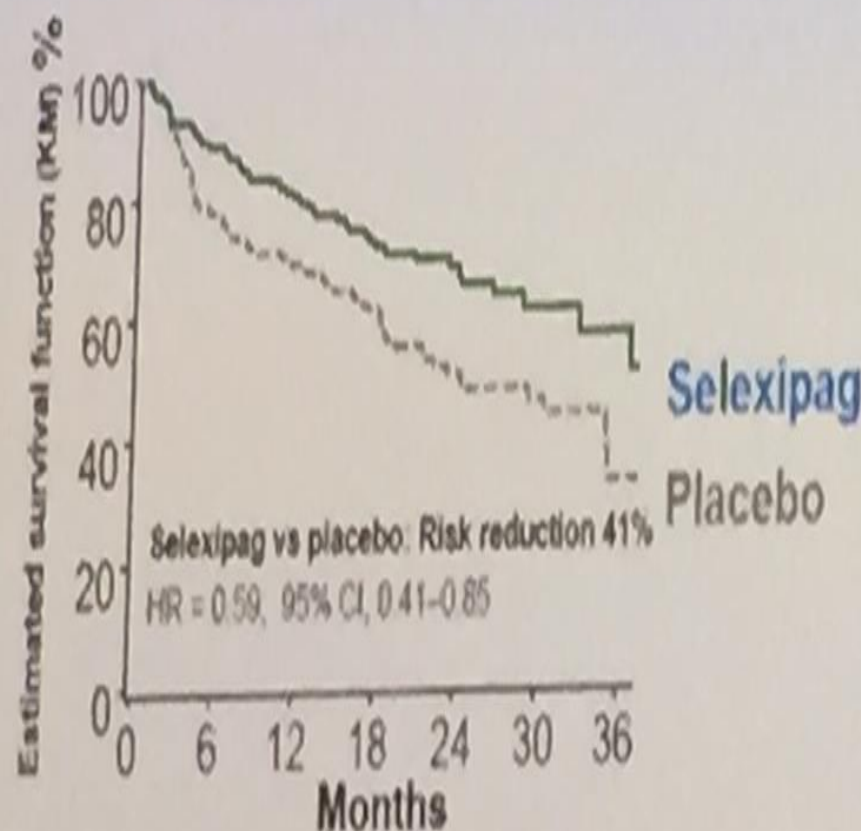
Item	Sub-items(s)	Weight/score [†]
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)	-	9
Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	-	2
Abnormal nailfold capillaries	-	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	-	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>)	Anticentromere 3 Anti-topoisomerase I Anti-RNA polymerase III	3

* The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (e.g., nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

† The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category.
Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite scleroderma.

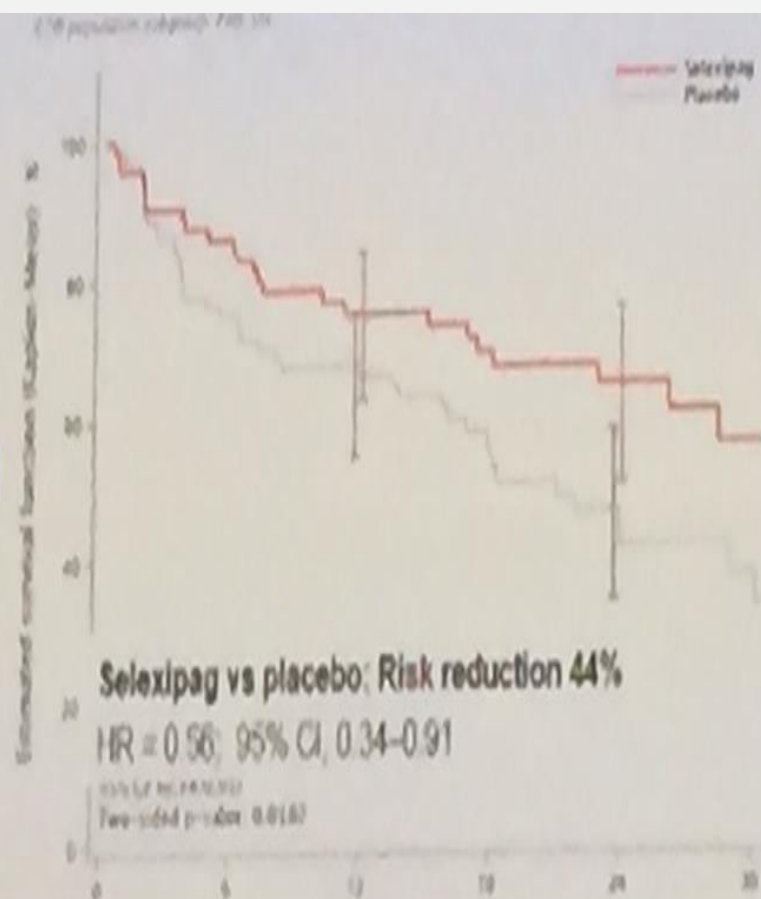
Sensitivity 91%

Specificity 92%



No. at Risk

Placebo	167	114	92	57	38	21	3
Selexipag	167	129	102	70	44	21	10



Placebo patients

n risk	93	68	47	30	19	9
--------	----	----	----	----	----	---

Selexipag patients

n risk	77	56	42	34	20	9
--------	----	----	----	----	----	---

GRIPHON STUDY: morbidity and mortality events in CTD-PAH and SSc-PAH

PAH-CTD: 334

