



*«Σημαντικές παράμετροι και τελευταία δεδομένα
στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα»*

Διαχείριση ασθενών με Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό

Γεώργιος Μπερτσιάς, Ιατρική Σχολή Παν. Κρήτης
Κλινική Ρευματολογίας – ΠΑ.Γ.Ν. Ηρακλείου



05/09/2021





Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Honoraria as an advisory board member and/or as a speaker

➤ SOBI AB, Novartis, AENORASIS, GSK, AstraZeneca, Pfizer, Lilly

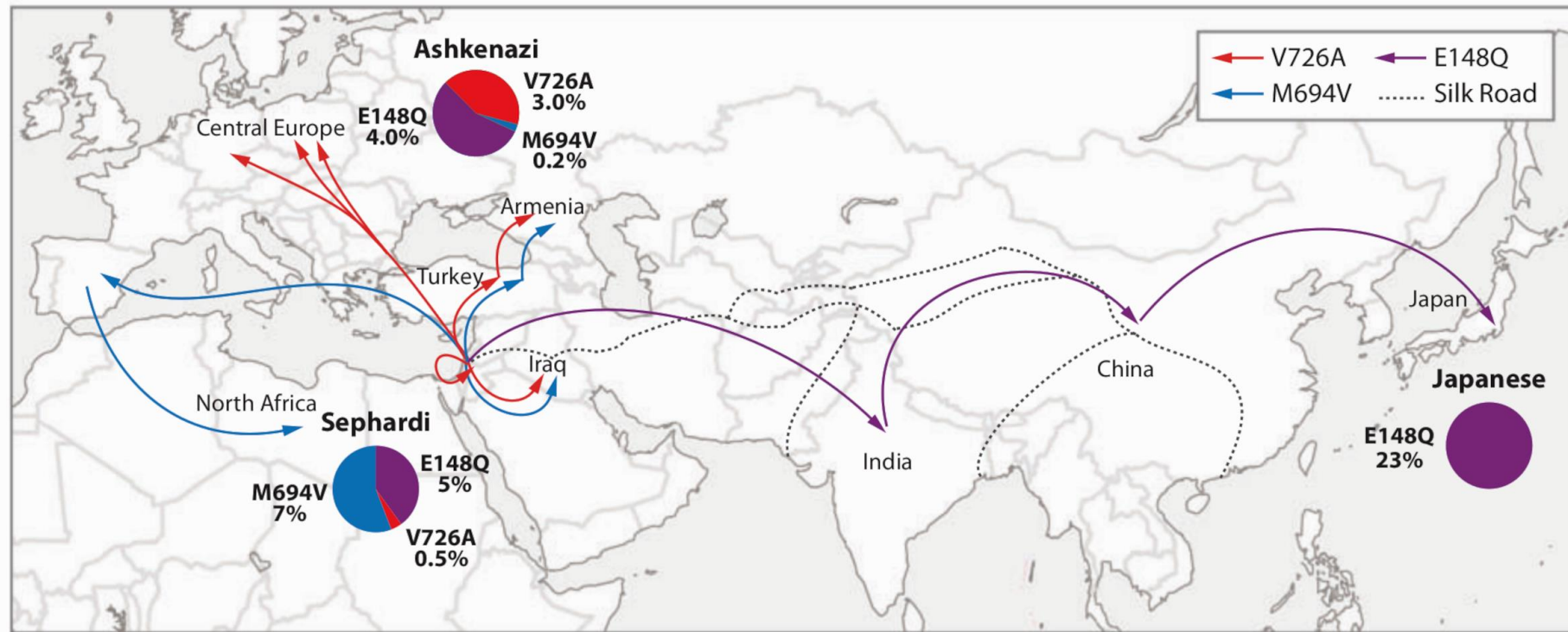
Clinical trials – Investigator-Initiated Studies

Principal/Sub-Investigator

➤ Novartis, GSK

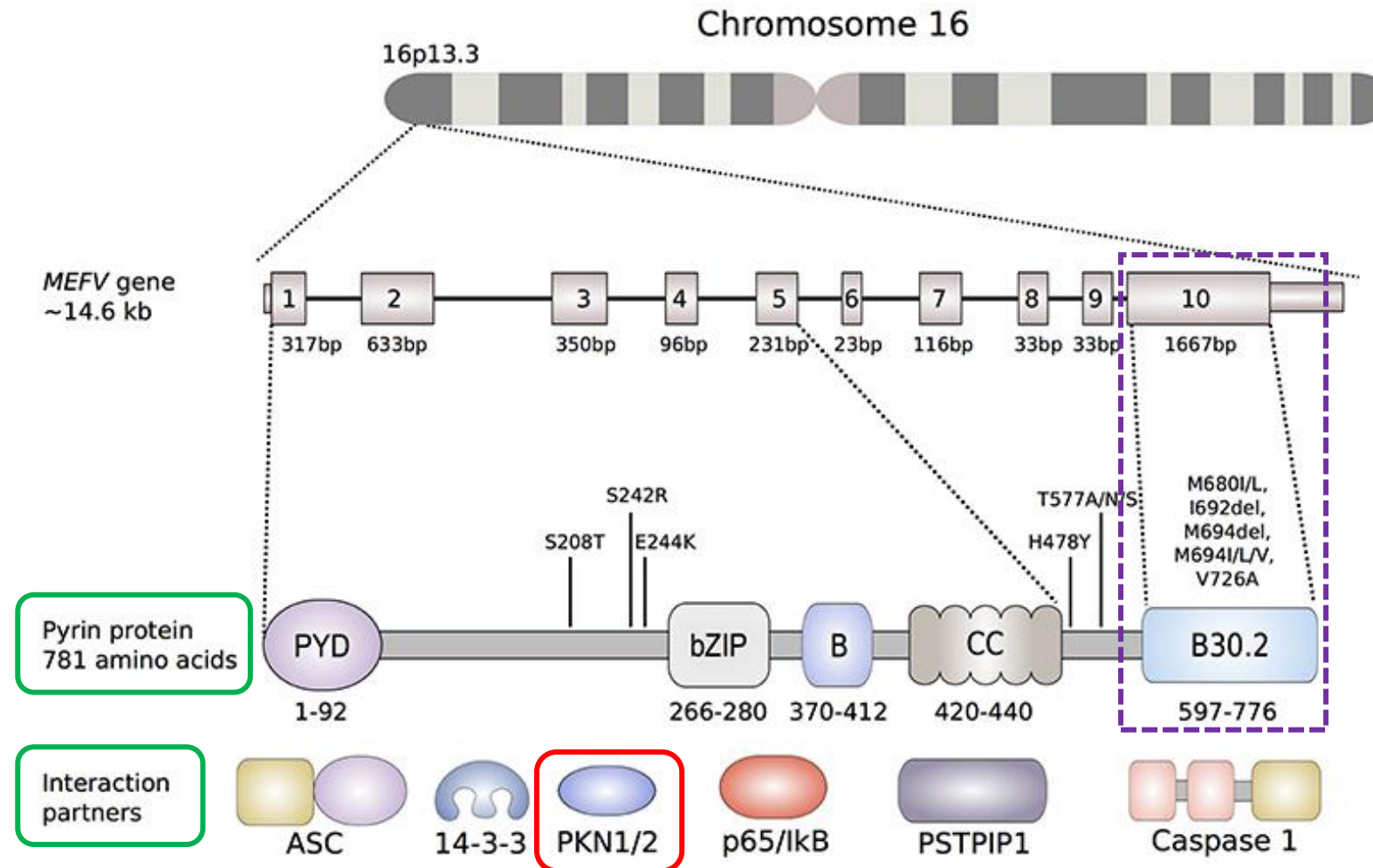
- Η παρουσίαση αυτή προορίζεται μόνο για μη-προωθητικό επιστημονικό σκοπό και μπορεί να περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα προϊόντα ή τις ενδείξεις τους, που επί του παρόντος μπορεί να είναι υπό διερεύνηση ή/και που δεν έχουν εγκριθεί από τις ρυθμιστικές αρχές.
- Η παρουσίαση αυτή εκφράζει αποκλειστικά τις απόψεις του ομιλητή.
- Οι πληροφορίες που περιέχονται είναι ακριβείς κατά τη δημιουργία της παρουσίασης.
- Τυχόν δεδομένα σχετικά με προϊόντα τα οποία δεν ανήκουν στη SOBI βασίζονται σε δημόσια διαθέσιμες πληροφορίες κατά τη δημιουργία της παρουσίασης.

Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός: το πρωτότυπο συστηματικό αυτοφλεγμονώδες νόσημα με ποικιλία φαινοτύπων



- Επιπολασμός σε ενδημικές χώρες: 1/500 έως 1/1000
- Συχνή σε Ελλάδα-Κύπρο (φορεία μεταλλάξεων πυρίνης: ~6%)

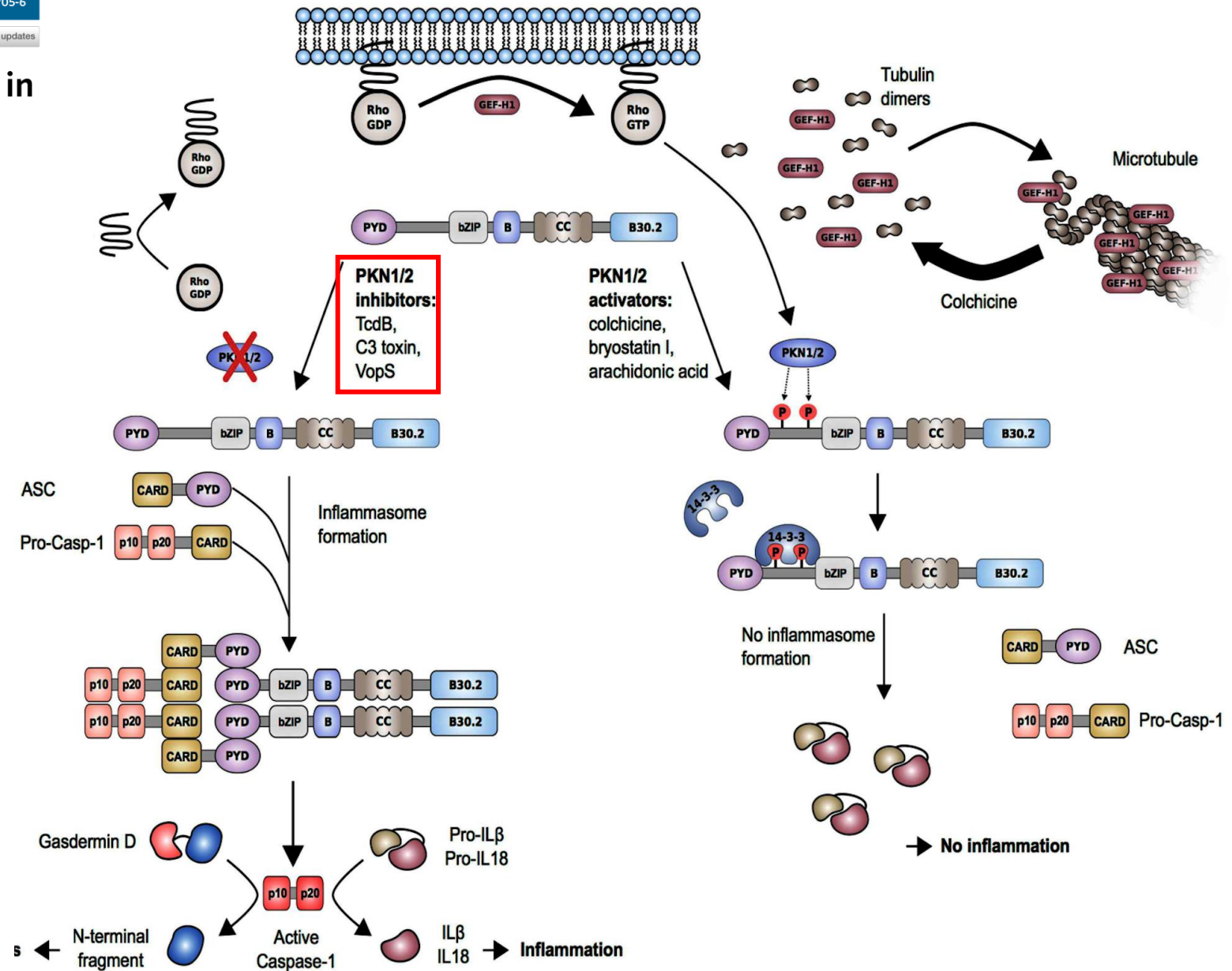
ΟΜΠ: η αποσαφήνιση της παθογένειας του ως πρότυπο για την κατανόηση των μονοπατιών της φλεγμονής και την παθογένειας φλεγμονωδών νοσημάτων και επιπλοκών





Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*

Yong Hwan Park^{1,11,13}, Elaine F. Remmers^{1,13}, Wonyong Lee¹, Amanda K. Ombrello¹, Lawton K. Chung², Zhao Shilei^{3,4,5}, Deborah L. Stone¹, Maya I. Ivanov², Nicole A. Loeven^{2,12}, Karyl S. Barron⁶, Patrycja Hoffmann¹, Michele Nehrebecky¹, Yeliz Z. Akkaya-Ulum⁷, Erdal Sag⁸, Banu Balci-Peynircioglu⁷, Ivona Aksentijevich¹, Ahmet Gül⁹, Charles N. Rotimi¹⁰, Hua Chen^{3,4,5}, James B. Bliska^{2,12}, Seza Ozen⁸, Daniel L. Kastner¹✉, Daniel Shriner¹⁰ and Jae Jin Chae¹✉



Περίγραμμα

- Διαγνωστική προσπέλαση & χρήσιμα κλινικά σημεία ('clinical pearls')
- Ο ρόλος του γενετικού ελέγχου: είναι αναγκαίος να γίνεται και με ποια μέθοδο;
- Φορτίο νόσου και συννοσηρότητες
- Θεραπεία και παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης
- Βιολογικοί παράγοντες: ποιες οι ενδείξεις;

ΟΜΠ: ποικίλες και ιδιότυπες κλινικές εκδηλώσεις!

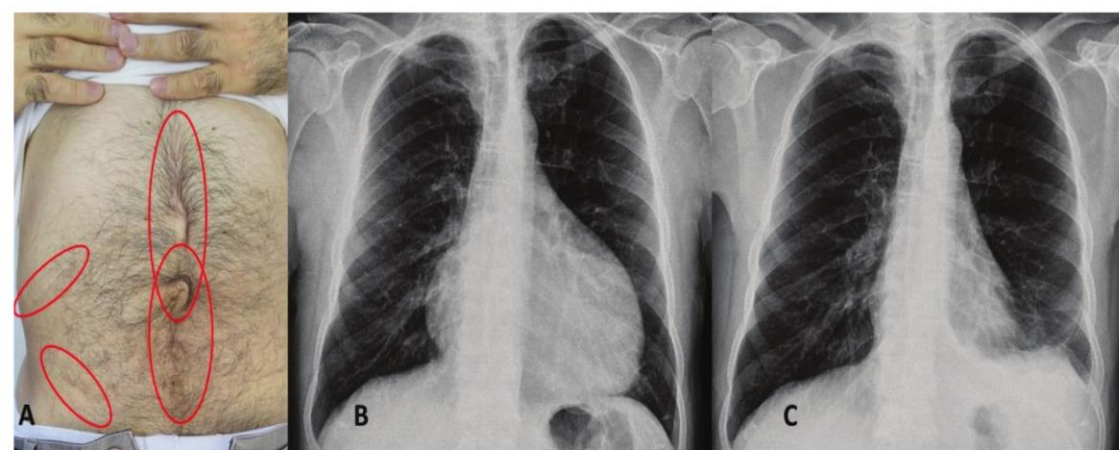


Figure 1. (A) A patient with scars from multiple abdominal surgeries, (B) chest X-ray showing massive pericardial effusion, (C) chest X-ray of the same patient after treatment with anakinra.

Πυρετός: διάρκεια 12 ώρες έως 4 ημέρες. Συνήθως η πιο αρχική εκδήλωση της νόσου – όχι καθολική η παρουσίαση του σε όλους τους ασθενείς!

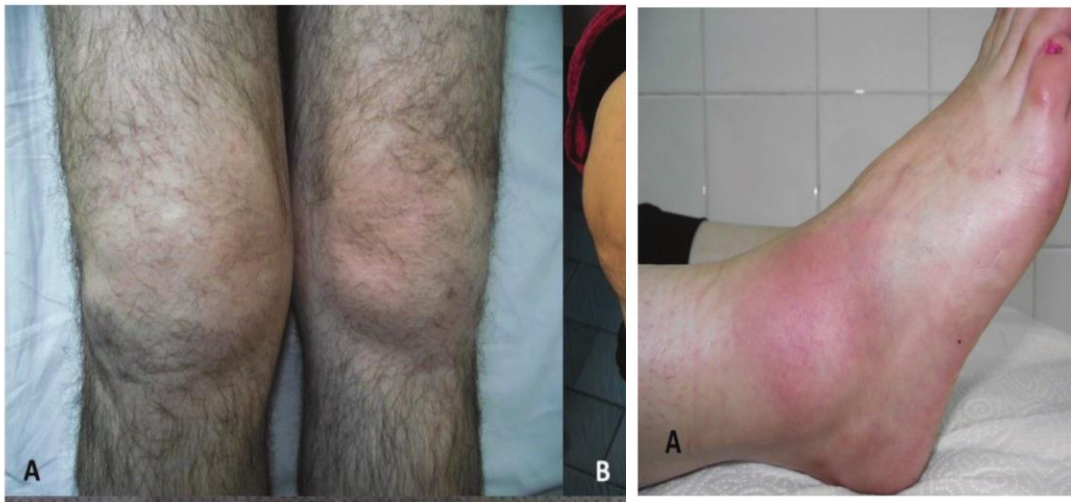
Ορογονίτιδα: διάρκεια 1-3 ημέρες (περιτονίτιδα). Πλευρίτιδα (~30%, ετερόπλευρη, περιορισμένη). Περικαρδίτιδα (1%).

Πυρετός + ορογονίτιδα >90% περιπτώσεων

Αρθρίτιδα: >50% (μεγάλες αρθρώσεις σε κάτω άκρα – ένδειξη σοβαρής νόσου) → 5% εμμένουσα. Συχνά, ερύθημα υπερκείμενο της προσβεβλημένης άρθρωσης. Ιερολαγονίτιδα (10%).

Μυαλγίες. Γαστροκνημίες (σε άσκηση) → έως παρατεταμένη (*protracted febrile myalgia*: διάρκεια έως 10 εβδομάδες; CRP/ΗΜΓ[–], MR: μυοπεριτοναϊκό οίδημα)

Δέρμα. Erysipelas-like (περιαγγειακή διήθηση με ουδετερόφιλα), πορφύρα (λευκοκυτταροκλ. αγγειίτιδα)



ΟΜΠ: ποικίλες και ιδιότυπες κλινικές εκδηλώσεις!

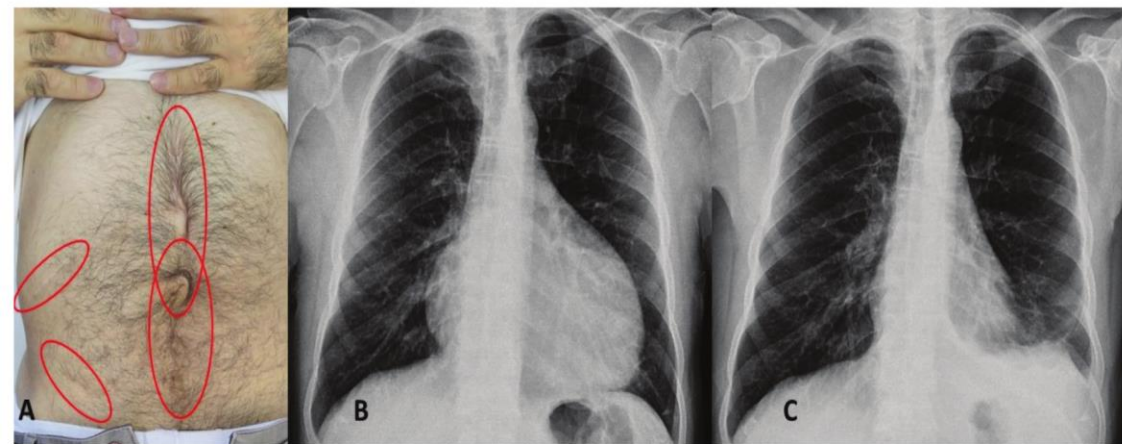


Figure 1. (A) A patient with scars from multiple abdominal surgeries, (B) chest X-ray showing massive pericardial effusion, (C) chest X-ray of the same patient after treatment with anakinra.

Ορχίτιδα: έως 8% των παιδιατρικών περιπτώσεων

Άσηπτη μηνιγγίτιδα: αυτοπεριοριζόμενη αλλά καθ' έξην επεισόδια

Ηπατο-σπληνομεγαλία: ~ 1 στους 3 ασθενείς. NAFLD.

Μεσεντέρια λεμφαδενίτιδα.

Μη-ειδική κολίτιδα («IBD-like»).

Κοχλιακή προσβολή – βαρηκοΐα (κρίσεις)



ΟΜΠ: εκδηλώσεις σε ασθενείς στην Ελλάδα

Table 2

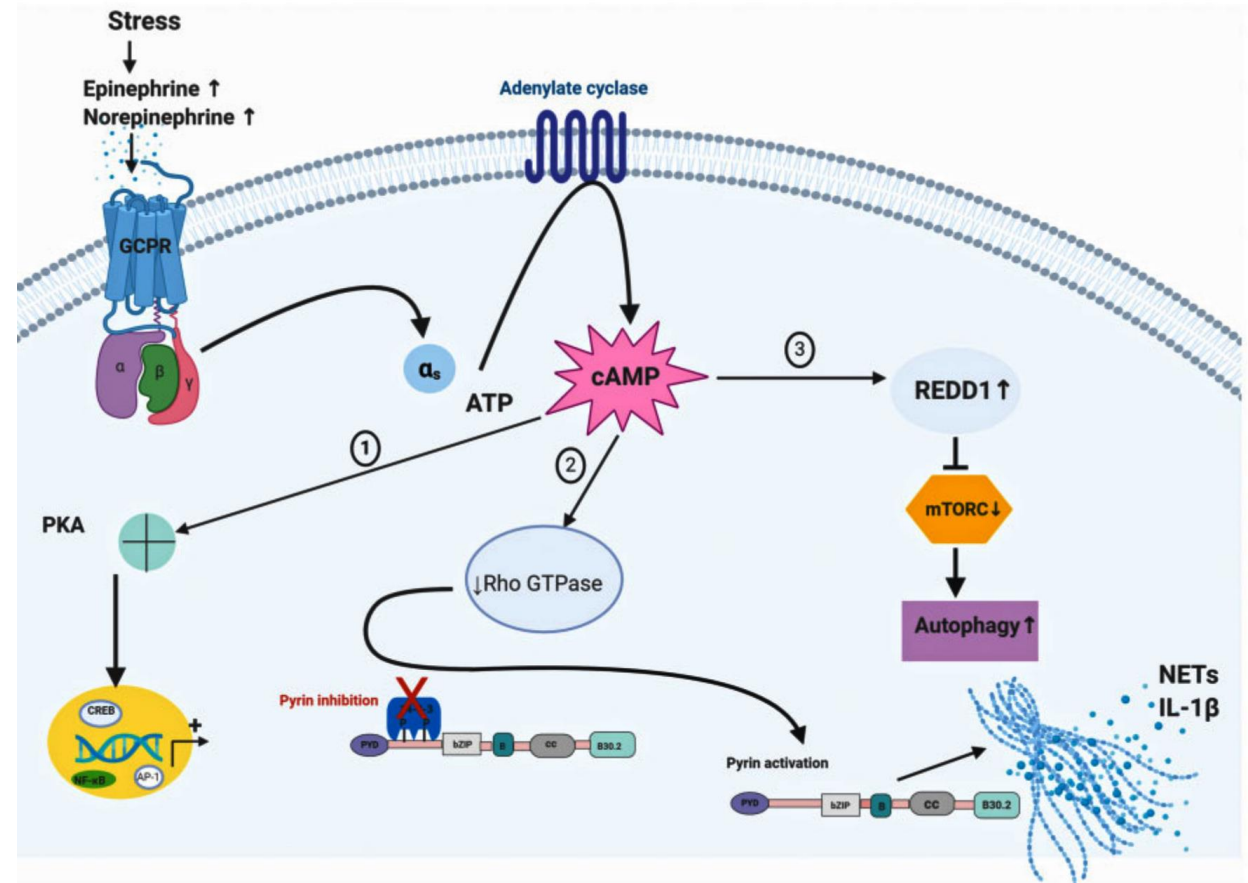
Clinical manifestations and their cumulative incidence in FMF patients from mainland Greece (n = 152) and Crete (n = 71) (data from refs 29, 30).

Manifestation	Mainland Greece	Crete
	Prevalence (%)	
Fever	88.2	76
Abdominal pain	87.5	80
Monoarthritis	21.1	38
Thoracic pain	12.5	21
Serositis	11.8	NA
Myalgia	5.9	NA
Henoch-Schönlein purpura	2.6	NA
Amyloidosis	2.6	NA
Proteinuria	2.6	5.6 ^a
Erysipelas-like erythema	2	11

^a The patients declined renal biopsy, NA; Not Available.

«Κρίσεις» (attacks) ΟΜΠ και ‘πρόδρομη φάση’

- Ποικιλία ως προς τη συχνότητα και τη βαρύτητα
- Όψιμης ενάρξεως νόσος διαδράμει ηπιότερα
- **Εκλυτικοί παράγοντες ??** (φάρμακα, ψύχος, λοιμώξεις, τοξίνες, stress, ορμόνες)
- **«Πρόδρομη» συμπτωματολογία: ~50% των ασθενών** (λίγες ώρες πριν την πλήρη «έξαρση»)
 - Ανορεξία, ευερεθιστότητα, αιμωδίες άκρων
 - Ιδίως άνδρες ασθενείς
- **Δυνατότητα για έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση επερχόμενης κρίσης**



Επιπλοκές του ΟΜΠ και «φορτίο νόσου»

- **Αμυλοείδωση (AA):** 2–8% (νεφροί, γαστρεντερικό)

- ☐ Αιματουρία, πρωτεϊνουρία → 2-13 έτη: εξέλιξη προς ΧΝΝ και νεφρική νόσο τελικού σταδίου
- ☐ «**Φαινότυπος 2**» (2%): αμυλοείδωση ήδη κατά τη διάγνωση

Παράγοντες κινδύνου αμυλοείδωσης

Characteristics	Fold risk increase
Male sex	1.7– 4
Arthritis	2.3 – 2.4
Very frequent attacks ≥ 20 per year	2.0
Family history of AA amyloidosis	2.0
Chronic inflammation	3.59–13
M694V homozygosity	2.6–4.3
SAA1 α/α genotype	3–6.9
Living in Turkey, Middle East, Armenia vs. Europe	1.5–3.2

- **Υποτροπιάζουσες περιτονίτιδες:** συμφύσεις μεταξύ ελίκων ή άλλων ενδοκοιλιακών δομών (ειλεός, **υπογονιμότητα**)

Επιπλοκές του ΟΜΠ και «φορτίο νόσου»

- **Συννοσηρότητες**

- ☐ **Ρευματολογικές** (Henoch-Schönlein purpura/IgAV, οζώδης πολυαρτηρίτιδα, Αδαμαντιάδη-Behçet's, σπονδυλοαρθρίτιδα, ΙΦΕΝ, ΝΙΑ, πολλαπλή σκλήρυνση)
- ☐ **Ισχαμική μυοκαρδιοπάθεια** (σχετικός κίνδυνος 1.33)
- ☐ **Κατάθλιψη** (σχετ. κίνδυνος 1.26), **αγχώδης διαταραχή** (σχετ. κίνδυνος 1.46)
- ☐ Κακή ποιότητα ζωής
- ☐ Μειωμένη παραγωγικότητα

Σε ασθενείς ΟΜΠ μέσης ηλικίας 29 έτη, το 22% είχε Charlson Comorbidity Score ≥ 1

Μετά από μ.ο. 22 έτη νόσου, το 57% είχε βλάβη οργάνων (δείκτης ADDI: autoinflammatory disease damage index)

Η διάγνωση του ΟΜΠ είναι κλινική!

- Μέση καθυστέρηση από 3 έως 11 έτη!
- Χρειάζεται **χαμηλή ουδός υποψίας** σε ενδημικές περιοχές, θετικό οικογενειακό ιστορικό
- **Διαγνωστικά κριτήρια** (Tel Hashomer, Livneh, παιδιατρικά). *Χρήσιμα ιδίως σε περιοχές αυξημένης συχνότητας της νόσου. ΔΕΝ είναι προϋπόθεση το αποτέλεσμα γονιδιακού ελέγχου!*
- **Κριτήρια ταξινόμησης** Eurofever/PRINTO (προϋποθέτουν αποτέλεσμα γονιδιακού ελέγχου). *Στερούνται επαρκούς επαλήθευσης σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες*

Μείζονα κριτήρια
Υποτροπάζοντα φλεγμονώδη επεισόδια (≥ 3 όμοια), μικρής διάρκειας (12 ώρες – 3 ημέρες), (Θερμ. ορθού $> 38^{\circ}\text{C}$) +
1. Περιτονίτιδα 2. Πλευρίτιδα (ετερόπλευρη) ή περικαρδίτιδα 3. Μονοαρθρίτιδα (ισχίο, γόνατο, ποδοκνημική) 4. Πυρετός 5. Μη τυπκή κοιλιακή κρίση (χωρίς σημεία περιτονίτιδας ή εντοπισμένο κοιλιακό άλγος)
Ελάσσονα κριτήρια
Υποτροπάζοντα εμπύρετα επεισόδια (θερμ. φυσιολογική ή $< 38^{\circ}\text{C}$, διάρκεια κρίσης ≥ 6 ωρών ≤ 1 εβδομάδα) +
1. Άτυπη συμμετοχή θώρακα 2. Άτυπη προσβολή αρθρώσεων 3. Άλγος μετά άσκηση 4. Θεραπευτική απάντηση στην κολχικίνη.
Διάγνωση: ≥ 1 μείζον ή ≥ 2 ελάσσονα σύμφωνα με τους Livneh et al, Arthritis Rheum. 1997 Oct;40(10):1879-85.

Γενετικός έλεγχος σε (υποψία για) Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό

- Ο γενετικός έλεγχος πρέπει να επιδιώκεται:

1. Βοηθά στην τεκμηρίωση της νόσου (= μακροχρόνια θεραπεία)
2. Ανίχνευση μεταλλάξεων που σχετίζονται με βαρύτερη νόσο ή/και αυξημένο κίνδυνο αμυλοείδωσης (M694V ή άλλες μεταλλάξεις εξονίου 10, ετεροζυγώτες vs. ομοζυγώτες)
3. Σε αμφίβολες περιπτώσεις (= ταχύτερη διάγνωση)

Recommendations for genetic diagnosis of FMF [33]

	Strength of evidence
➔ 1. FMF is a clinical diagnosis, which can be supported but not excluded by genetic testing	B
2. Consider patients homozygous for M694V at risk of developing, with very high probability, a severe phenotype	B
3. FMF patients carrying two of the common mutated alleles (homozygotes or compound heterozygotes), especially for M694V mutation or mutations at position 680 to 694 on exon 10, must be considered at risk of having a more severe disease	B
4. The E148Q variant is common, of unknown pathogenic significance and, as the only MEFV variant, does not support the diagnosis of FMF	B
5. Patients homozygous for M694V mutation are at risk of early onset disease	C
6. Individuals homozygous for M694V who are not reporting symptoms should be evaluated and followed closely in order to consider therapy	A
7. For individuals with two pathogenic mutations for FMF who do not report symptoms, if there are risk factors for AA amyloidosis (such as the country, family history and persistently elevated inflammatory markers, particularly serum amyloid A protein), close follow-up should be started and treatment considered	B
8. Consultation with an autoinflammatory disease specialist may be helpful in order to aid in the indication and interpretation of the genetic testing and diagnosis	C

Ποιες μεταλλάξεις πρέπει να ελέγξω και ποια η ερμηνεία των αποτελεσμάτων;

Fourteen sequence variants recommended for screening for the genetic diagnosis of FMF [39]

	Pathogenic variants	Unknown significance
Exons 10	M694V ¹	K695R
	V726A ¹	
	M680I ¹	
	M694I ¹	
	R761H	
	A744S	
	I692del	
Exons 2	E167D	E148Q ¹
	T267I	
Exons 3		P369S
Exons 5		F479L
Exons 9		I591 T

¹The most common gene mutations.

Table 1

Mutations in the *MEVF* gene, allele frequencies and total number of mutations per patient detected in FMF patients from mainland Greece (n = 152) and Crete (n = 71) (data from refs 29, 30).

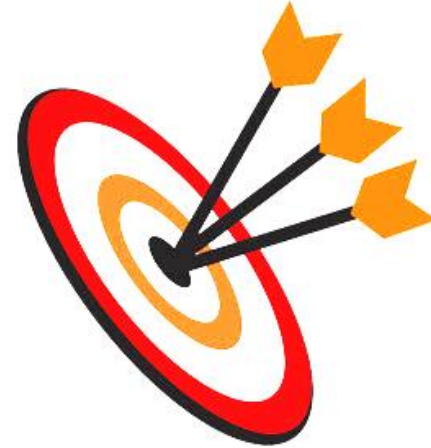
Mutations	Mainland Greece	Crete
Number of alleles of patients (%)		
M694V	80 (26.3)	39 (27.5)
M680I	39 (12.8)	0 (0)
V726A	21 (6.9)	7 (4.9)
E148Q	19 (6.3)	20 (14.1)
E230K	9 (3)	0 (0)
K695R	4 (1.3)	1 (0.7)
M694I	8 (2.6)	10 (7)
A744S	3 (1)	1 (0.7)
E148V	2 (0.7)	0 (0)
T267I	2 (0.7)	0 (0)
E167D	2 (0.7)	0 (0)
M680L	1 (0.3)	0 (0)
R761H	1 (0.3)	1 (0.7)
F479L	0 (0)	2 (1.4)
S702C	0 (0)	1 (0.7)
Number of mutated alleles per patient	Number of patients (%)	
2	65 (42.8)	24 (33.8)
1	62 (40.8)	35 (49.3)
0	25 (16.4)	12 (16.9)

- ✓ Δεν είναι όλες οι «μεταλλαγές» εξίσου παθογόνες (πχ, E148Q)
- ✓ Αν και «αυτοσωμική υπολειπόμενη» νόσος, σε αρκετές περιπτώσεις ανευρίσκεται 1 (ή και κανένα..) μεταλλαγμένο αλληλίο!
- ✓ Υπάρχει «2^ο γονίδιο» εκτός της πυρίνης υπεύθυνο για τον ΟΜΠ?
- ✓ Επί «αρνητικού αποτελέσματος», δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική χρησιμότητα της αλληλούχησης DNA
- ✓ Έλεγχος των γονέων ενδείκνυται σε ειδικές μόνο περιπτώσεις

Σε περιπτώσεις ισχυρής κλινικής υποψίας, ακόμα και «άτυπος» γονιδιακός έλεγχος (πχ, E148Q, R202Q) μπορεί να συνυπολογιστεί στη διάγνωση του ΟΜΠ

Στόχοι της θεραπείας στον ΟΜΠ

- Μείωση «κρίσεων»
- Αποφυγή αμυλοείδωσης
- Μείωση φλεγμονωδών επιπλοκών
- Βελτίωση ποιότητας ζωής των ασθενών



Αρχική θεραπεία και παρακολούθηση ασθενών με ΟΜΠ

eular LoE/GoR = 1b/A

- Αντιμετώπιση κρίσεων

- Κολχικίνη (1 έως 3 mg/ημέρα)

- ☐ 60-65% πλήρης κλινική ανταπόκριση, 30-35% μερική ανταπόκριση
- ☐ 5-10% αποτυχία, 5-10% έχουν γ/ε δυσανεξία
- ☐ Γενικώς καλά ανεκτό, όχι σπάνιες οι παρενέργειες ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

- Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής (TKE, CRP, SAA)

- ☐ Παρόμοια αξία στην παρακολούθηση
- ☐ Επίπεδα SAA <10mg/l = ελάχιστος κίνδυνος ανάπτυξης αμυλοείδωσης
- ☐ Εμμένουσα φλεγμονή (μεταξύ των κρίσεων): 13–35%
 - ❖ Άνδρες, M694V, μυοσκελετικές εκδηλώσεις, αντίσταση σε κολχικίνη, **ρευματικές συννοσηρότητες**
 - ❖ **Αμφιλεγόμενη η κλινική σημασία** (όχι απαραίτητα ένδειξη εντατικοποίησης της θεραπείας) **

- Πρόληψη/αντιμετώπιση επιπλοκών-συννοσηροτήτων

- ☐ Ετήσια μέτρηση αλβουμινουρίας/πρωτεϊνουρίας

Σύνθετοι δείκτες (πχ, FMF₅₀) δεν έχουν επαρκώς επαληθευτεί



Αντίσταση στην κολχικίνη (αστοχία θεραπείας)

Πρόταση ομοφωνίας (consensus-based approach)

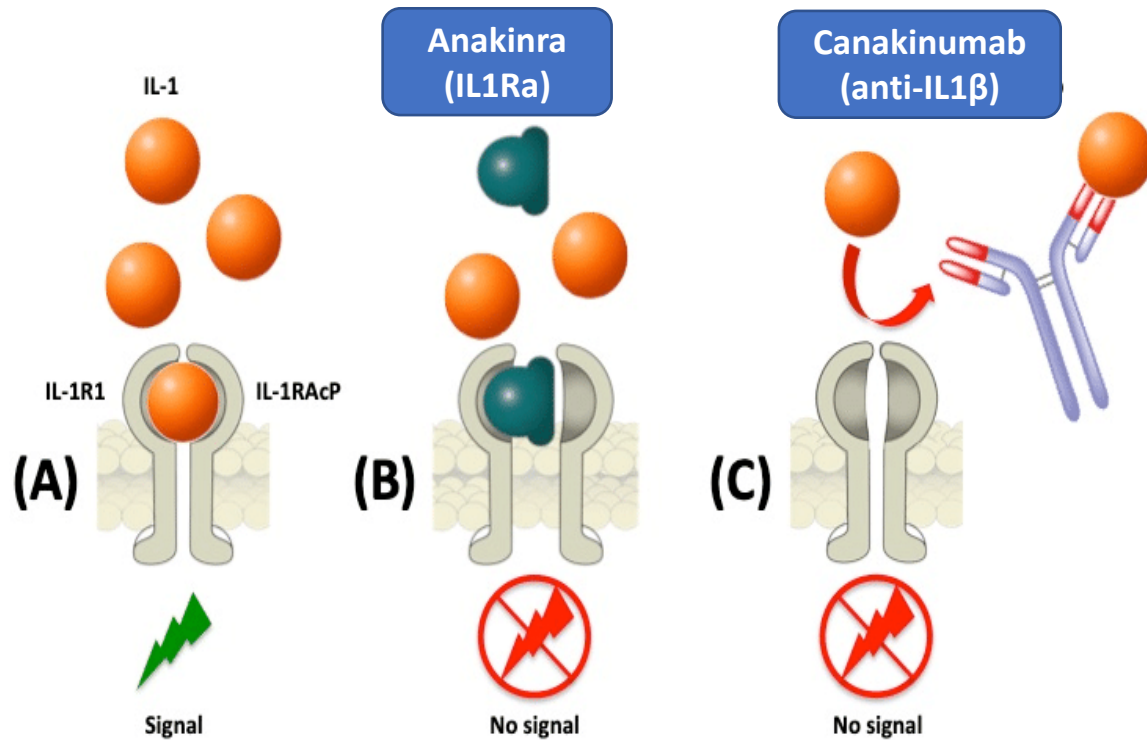
«For a patient receiving the maximum tolerated dose of colchicine, resistance to colchicine is defined as ongoing disease activity [as reflected by either recurrent clinical attacks (average one or more attacks per month over a 3-month period) or persistently elevated CRP or SAA in between attacks in the absence of any other plausible explanation]»

???

Ενδείξεις Θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες (αναστολείς IL-1)

- Δυσανεξία ή αντενδείξεις στη χορήγηση κολχικίνης
- Αντίσταση στην κολχικίνη ή μερική ανταπόκριση
- Κλινικές εκδηλώσεις που δεν ανταποκρίνονται στην κολχικίνη (exertional leg pain, protracted myositis or arthritis, vasculitis)
- Εγκατεστημένη αμυλοείδωση
- Εμμένουσα φλεγμονή σε ασθενή με κακούς προγνωστικούς δείκτες για αμυλοείδωση

Θεραπευτική αναστολή της IL-1 στον ΟΜΠ



- Δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες (μικρός αριθμός ασθενών) και registries
- Αποτελεσματικότητα 75–85% (μείωση συχνότητας κρίσεων κατά 50–70%)
- Βελτίωση σε ποιότητα ζωής (SF36) και παραγωγικότητα των ασθενών
- Πιθανό όφελος σε αμυλοείδωση (μείωση πρωτεϊνουρίας 50%, σταθεροποίηση GFR στο 80% των ασθενών)
- Αποτελεσματικότητα και σε αιμοκαθαιρόμενους ή μεταμοσχευμένους ασθενείς

Θεραπευτική αναστολή της IL-1 στον ΟΜΠ

	Anakinra	Canakinumab
Βιολογική δράση	Αναστολή IL-1α & IL-1β	Αναστολή IL-1β
Χρόνος ημίσειας ζωής	4–6 ώρες	26 ημέρες
Δοσολογικό σχήμα	100 mg/ημέρα	150 mg ανά 4–8 εβδομάδες (300 mg σε μερική ανταπόκριση)
Τυχαιοποιημένα δεδομένα	+	++ (μελέτη CLUSTER)
Real world data	++	+ / ++
Αποτελεσματικότητα	++ (και σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στο canakinumab)	++ (και σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στο anakinra)
Ασφάλεια	++ (injection site reactions)	++ (? ήπιες λοιμώξεις αναπνευστικού)
Μακροχρόνια δεδομένα	+ / ++	+ / ++
Κόστος θεραπείας	+	+++

«Φαρμακοκινητικά» πλεονεκτήματα του anakinra

- Ταχεία αποβολή του φαρμάκου σε ενδεχόμενη παρενέργεια, λοίμωξη κλπ.
- Χρησιμότητα σε αιμοκαθαιρόμενους (χορήγηση μετά από κάθε συνεδρία)
- Δυνατότητα για «θεραπευτικό trial» προς επιβεβαίωση της διάγνωσης (πχ, σε άτυπες εκδηλώσεις)
- Δυνατότητα για «προληπτική» χορήγηση (*on demand*) για πρόληψη κρίσεων
 - Σε ασθενείς με τυπική πρόδρομη συμπτωματολογία ή με ισχυρή συσχέτιση με συγκεκριμένο εκλυτικό παράγοντα
 - ? Για πόσο χρονικό διάστημα

Συμπεράσματα

- Ο ΟΜΠ είναι μία πολυοργανική, συστηματική φλεγμονώδης νόσος με σημαντικό κλινικό φορτίο και μακροχρόνια πορεία
- **Ποικιλία φαινοτύπων και σοβαρότητας της νόσου**
- Όχι συχνή αλλά ούτε σπάνια νόσος! Χαμηλή διαγνωστική ουδός
- **Η διάγνωση είναι κλινική και επιβεβαιώνεται με το γονιδιακό έλεγχο**
- Προσοχή στις συννοσηρότητες
- **Σχεδόν 7–10% των ασθενών θα χρειαστούν θεραπεία με αναστολή της IL-1**
- **Αναπάντητα ερωτήματα:** *είναι εφικτό το tapering των βιολογικών παραγόντων; Τι βαθμού αναστολή της IL-1 είναι επιθυμητή (benefit/risk ratio); Ποιος ο ρόλος άλλων βιολογικών παραγόντων (anti-IL6R, anti-TNF)*