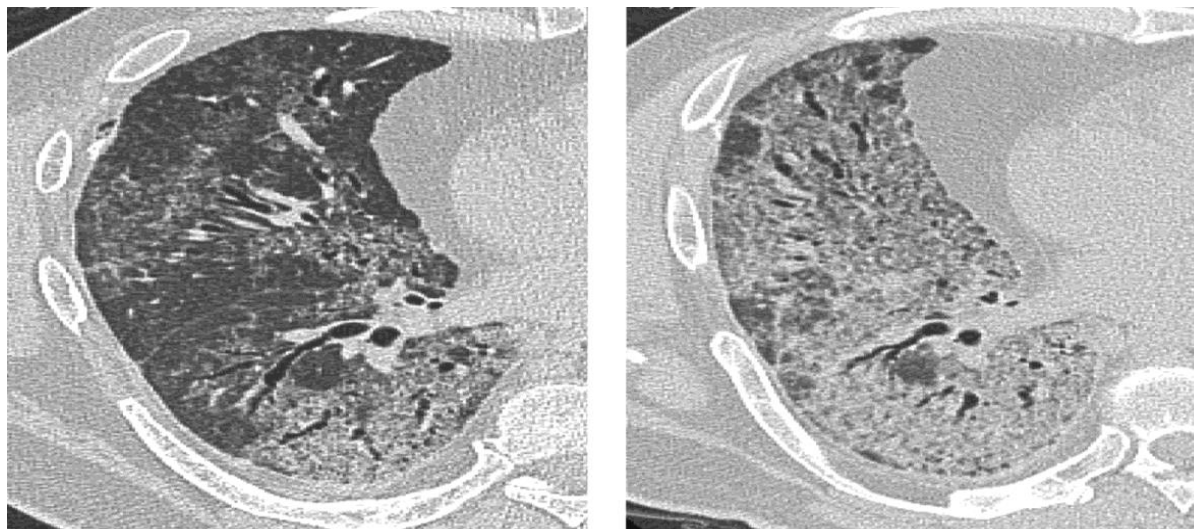


«Τί προσέχουμε στην πορεία της θεραπείας και πώς αντιμετωπίζουμε; »



Φάνης Καραγέωργας

Ρευματολόγος – Συνεργάτης

Μονάδα Ρευματολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

Δ' Παν/κη Παθολογική Κλινική – Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων:

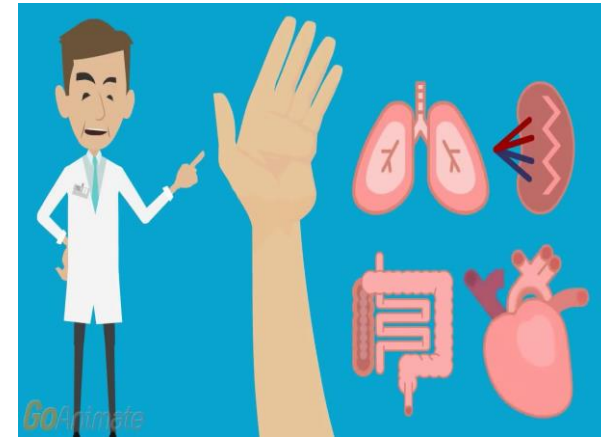
- **Καμμία για τη συγκεκριμένη ομιλία**
- Ο ομιλητής έχει λάβει την τελευταία διετία αμοιβή για διαλέξεις και υποστήριξη για συμμετοχή σε συνέδρια από τις εταιρείες : UCB, Genesis, Aenorasis, Abbvie, MSD, Roche, ELPEN, Boehringer-Ingelheim, Pfizer

Στόχοι παρουσίασης

- 1. Εργαλεία παρακολούθησης ασθενούς με CTD-ILD**
- 2. Επιπλοκές που σχετίζονται με τη θεραπεία και τρόποι αντιμετώπισης**
 - Το παράδειγμα της Νιντεντανίμπης
- 3. Επιπλοκές σχετιζόμενες με τη νόσο και τρόπος προσέγγισής τους**

Κλινική Περίπτωση: SScI

- 60 ♀ με οζώδη βρογχοκήλη-ποτέ καπνίστρια- προσήλθε το **2020** με:
- Φ.Raynaud από 1 έτους
- Αρθρίτιδα μικρών αρθρώσεων των χεριών και οιδαλέα άκρα ("puffy hands")
- Στόμα δίκην «καπνοσακούλας»
- ΓΟΠ και γαστρικές εξελκώσεις δίκην «καρπουζιού» (watermelon stomach)
- ΤΚΕ: **55↑**, CRP: **6↑** (<5)mg/l
- ANA > 1/640 με πυρηνισκικό φθορισμό (αντι-κεντρομεριδικά και αντι-Scl70 (-))

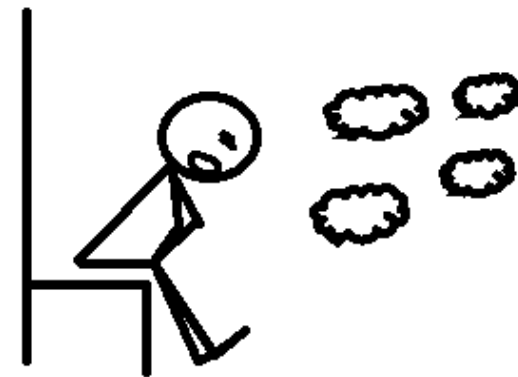
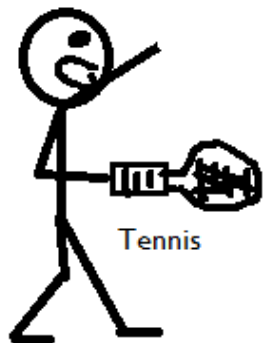


Διάγνωση ΣΣ

Κλινική Περίπτωση: SScI



- Συμπτωματική με ήπια δύσπνοια- ξηρό βήχα (mMRC 1)
- SaO₂ =98% σε ηρεμία
- Ακρόαση πνευμόνων: αραιοί **τρίζοντες βάσεων**



MMRC Dyspnea Scale

Grade 0
Not troubled by dyspnea
unless on strenuous exercise

Grade 1
Dyspnea when hurrying
or walking up hill

Grade 2
Dyspnea when walking on
level (slower/stop for breath
after 15 minutes)

Grade 3
Severe dyspnea when walking
on level (need to stop after
100 m/a few minutes)

Grade 4
Very severe dyspnea till cannot
leave the house

Κλινική Περίπτωση: SScI



- Συμπτωματική με ήπια δύσπνοια- ξηρό βήχα (mMRC 1)
- SaO₂ =98% σε ηρεμία
- Ακρόαση πνευμόνων: αραιοί **τρίζοντες βάσεων**

Ποια εξέταση θα ζητήσετε;

1. Ακτινογραφία θώρακος
2. PFTs
- 3. HRCT**
4. Triplex καρδιάς



Κλινική Περίπτωση: SScI HRCT

- Γραμμοειδής επίταση διάμεσου δικτύου
- Διάχυτα διηθήματα GGO
- Βρογχιεκτασίες εξ έλξεως



fNSIP:

- Μερικώς Κορτιζονο-ανταποκρινόμενο πρότυπο
- Μερική αναστρεψιμότητα



Κλινική Περίπτωση: SScI

- PFTs

| PFTs | 3/2020 |
|--------------|--------|
| FVC% (pred) | 81% |
| DLCO% (pred) | 46% |
| KCO% (pred) | 72% |

N.B.: Ευαίσθησία διάγνωσης ILD μόνο με σπιρομέτρηση =60% → πλήρης λειτουργικός έλεγχος

| Βαρύτητα: | FVC ή/και DLCO |
|-----------|----------------|
| Ήπια | >70% |
| Μέτρια | 50-70% |
| Σοβαρή | <50% |

Καρδιολογική εκτίμηση:

- ΗΚΓ: SR
- Echo:
 - EF=65%
 - TRVmax =1.8m/s
 - RVSP = 20mmHg

Κλινική Περίπτωση: SScI

- 60 ♀ -ποτέ καπνίστρια- με διάγνωση πρώιμης Συστηματικής Σκληροδερμίας με προσβολή:
- **ILD (fNSIP) μέτριας-σοβαρής βαρύτητας**
- **ΓΕΣ: ΓΟΠ και 'watermelon stomach'**
- **Αρθρίτιδα**
- **↑ ΤΚΕ/CRP**
- **ANA >1/640 πυρηνισκικός φθορισμός**

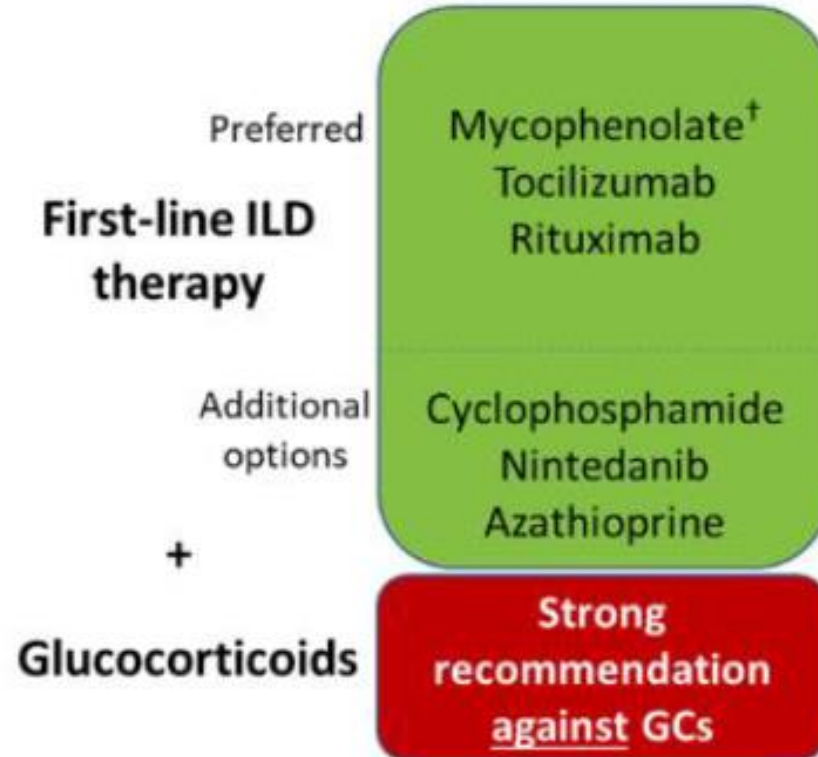


2023 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Disease

Rheumatic Disease

Guideline Summary

Systemic Sclerosis



- Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα
- Αντι-ινωτικά φάρμακα
- Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Κλινική Περίπτωση: SScI

- 60 ♀ -ποτέ καπνίστρια- με διάγνωση πρώιμης Συστηματικής Σκληροδερμίας με προσβολή:
- **ILD (fNSIP) μέτριας-σοβαρής βαρύτητας**
- **ΓΕΣ: ΓΟΠ και 'watermelon stomach'**

Θεραπεία:

Prezolon 15mg/d → taper to 5mg/d

MMF 2g/d

Nintedanib 300mg/d

PPIs

+

Κοινή Ρευματολογική – Πνευμονολογική
Παρακολούθηση

Πώς παρακολουθώ ένα ασθενή με CTD-ILD;

1. PFTs:

- Κάθε 3-6 μήνες
- Δυσανάλογη μείωση της DLCO σε σχέση με τη FVC → ΠΑΥ?

2. 6MWT

- Κάθε 3-6 μήνες
- Αποκορεσμός $SaO_2 < 88\%$ → κακή πρόγνωση και ανάγκη για LTOT

3. HRCT

- Ανά έτος (τα πρώτα χρόνια) ή επί κλινικής επιδείνωσης

4. ECHO

- Ανά έτος ή επί κλινικής επιδείνωσης

Ποιοί ασθενείς με SSc-ILD έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο PF-ILD;

Ασθενείς με εκτεταμένη/μέτρια-σοβαρή ILD στο baseline ειδικά με:

- **Επιδημιολογικά:**
 - Άρρεν φύλο
 - Μεγάλη ηλικία
 - Αφρο – καραϊβική καταγωγή
- **Κλινικά:**
 - **Διάχυτη σκληροδερμία**
 - **Αρθρίτιδα**
- **Εργαστηριακά:**
 - **Anti-Sc170**
 - Anti-Th/To, anti-NOR90, Anti-U11/U12, anti-Pm-Sc1²
 - **ΤΚΕ/CRP ↑**

Distler O et al Eur Respir J 2020;55:1902026

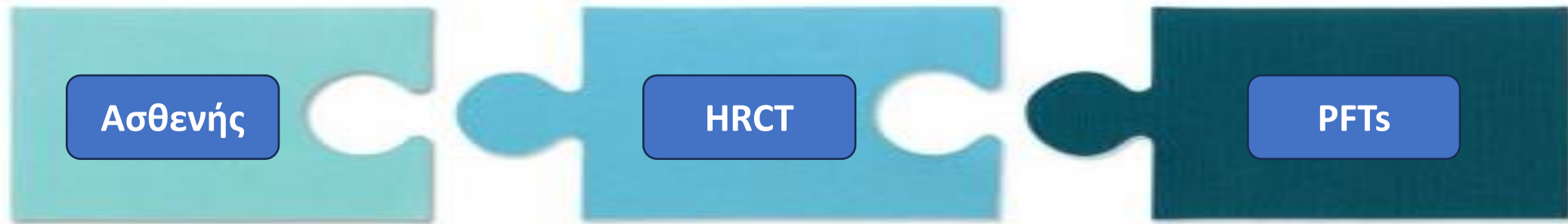
Perelas A et al Lancet Resp Med 2020

Khanna D., et al., Arthritis and Rheumatology 2022, 74 (1), pp.13-27

Goh NS. Am J Respir Crit Care Med. 2008

Πώς ορίζεται η επιδείνωση της ILD;

Ασθενής με εξελισσόμενη νόσο (> 2 από 3 κριτήρια προοδευτικής ίνωσης)



- Επιδείνωση δύσπνοιας/βήχα

- Απεικονιστική επιδείνωση

- $FVC \leq 5\%$ ή/και $DLCO \leq 10\%$

Κλινική Περίπτωση: SScI

3 μήνες μετά από έναρξη Nintedanib

- Εργαστηριακές εξετάσεις:
 - AST 90
 - ALT 156
 - γ GT 140
 - ALP κφ
- Κοιλιακό άλγος περιστασιακά και διαρροϊκές κενώσεις (4x/ημέρα) \rightarrow Απώλεια ΒΣ = 4Kg

Συμβουλές για αντιμετώπιση ΑΕ υπό Nintedanib



Διάρροια

- Αποφυγή γαλακτοκομικών
- Δίαιτα γαστρεντερίτιδας
- Αντιδιαρροικά φάρμακα (π.χ. Loperamide/Imodium, Gelatine tannate/Tasactan)
- Διακοπή/μείωση δόσης σε 100mg x2

LFTs

- Διακοπή/μείωση δόσης σε 100mg x2

Ναυτία/Εμετός

- Λήψη με το φαγητό
- Αντιεμετικά – προκινητικά φάρμακα
- Διακοπή/μείωση δόσης σε 100mg x2

Αντενδείξεις

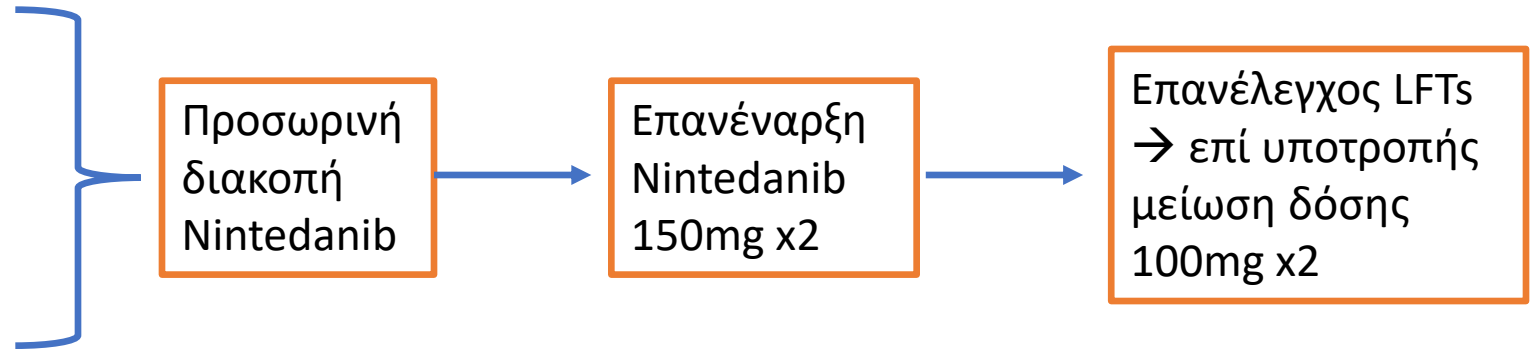
1. Κύηση – Απόλυτη
2. Ιστορικό πρόσφατου θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή θρομβοφιλία
3. Αιμορραγική διάθεση ή θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή

Κλινική Περίπτωση: SScI

3 μήνες μετά από έναρξη Nintedanib

- Εργαστηριακές εξετάσεις:

- AST 90
- ALT 156
- γGT 140
- ALP κφ

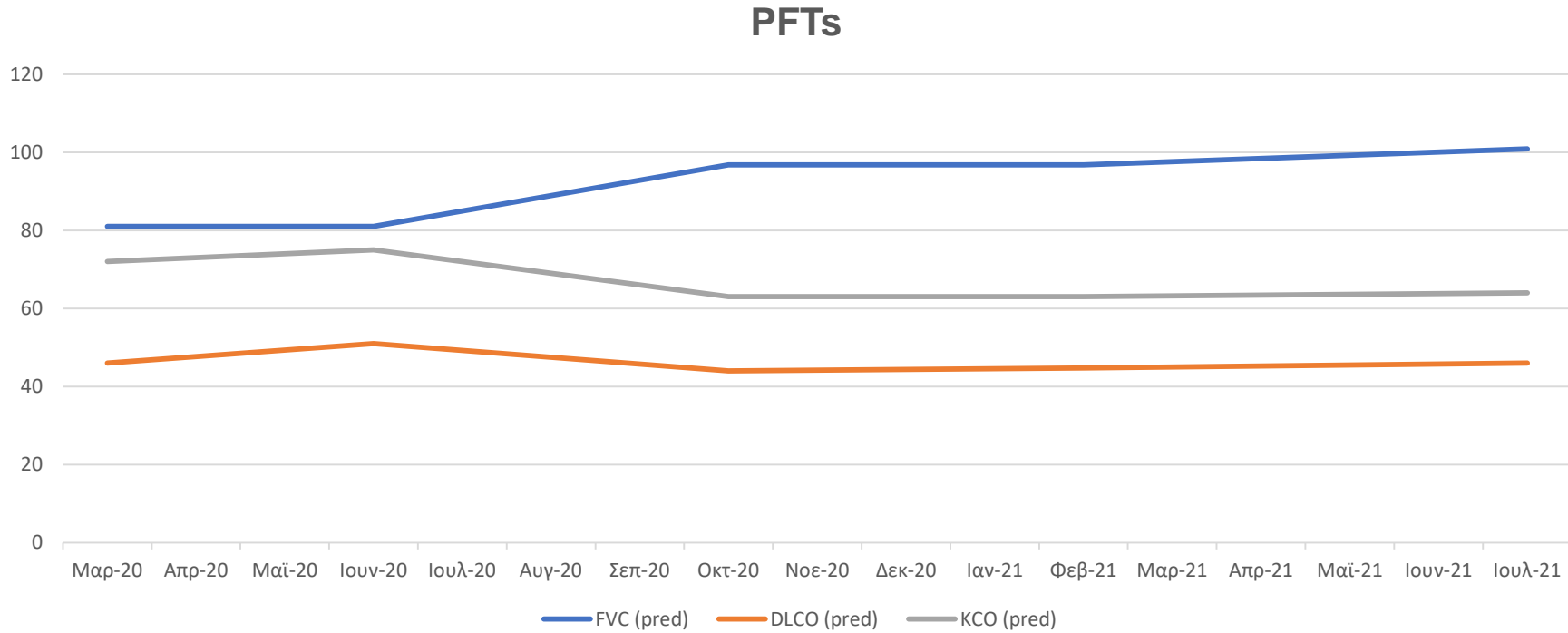


- Κοιλιακό άλγος περιστασιακά και διαρροϊκές κενώσεις (4x/ημέρα) → Απώλεια ΒΣ = 4Kg

Αποφυγή γαλακτοκομικών και Tasactan → επί υποτροπής μείωση δόσης 100mg x2

Κλινική Περίπτωση: SScI

Πορεία Νόσου 3-2020 – 7-2021



Σταθερή νόσος

- MMF 2g/d + Nintedanib
- PPIs
- Σταδιακή διακοπή PRZ

Κλινική Περίπτωση: SScI

12/2021

Έξαρση νοσήματος:

Επιδείνωση δύσπνοιας (mMRC 1 → 3)

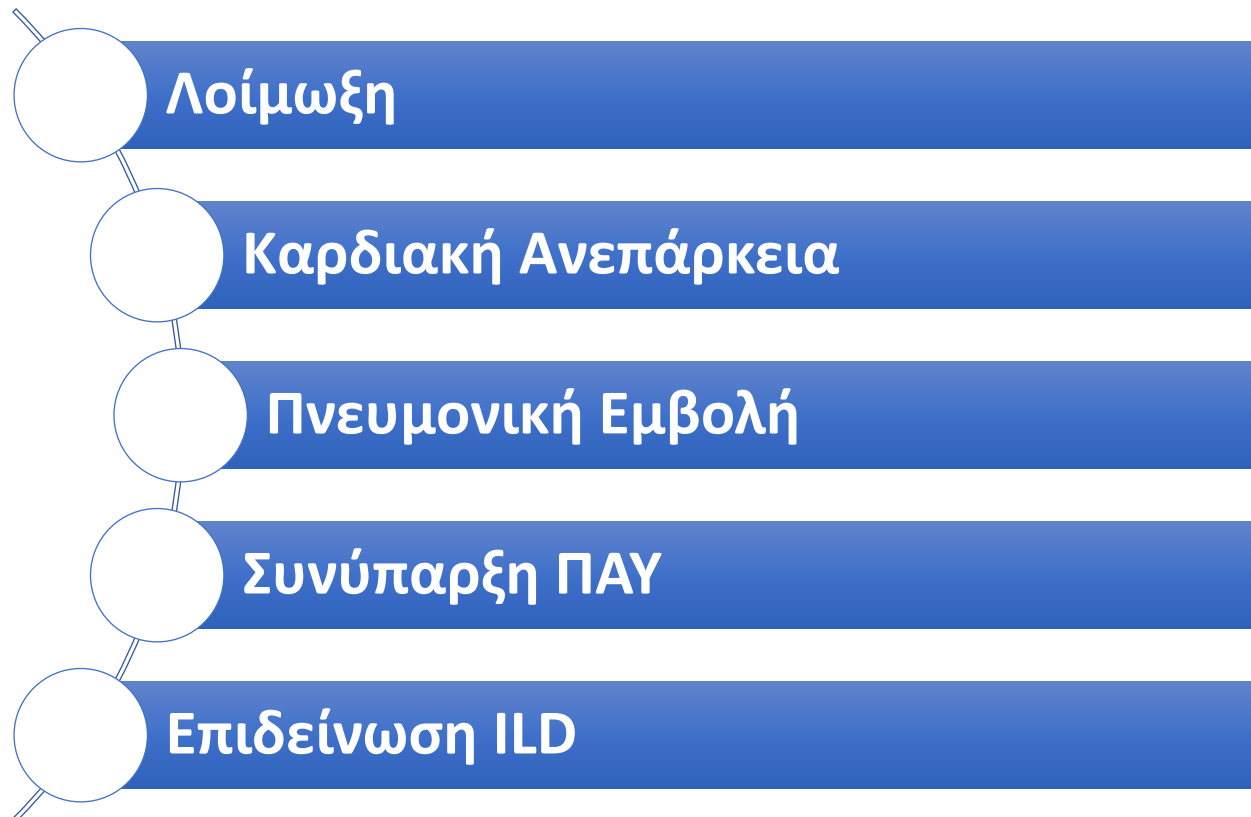
Αρθρίτιδα μικρών αρθρώσεων

ΤΚΕ: 55, CRP (mg/l): 2 (φτ<5)

| | 3/2020 | 10/20 | 7/21 | 12/21 | |
|--------------|--------|-------|------|-------|--------|
| FVC (%pred) | 81 | 96 | 101 | 90 | - 11% |
| DLCO (%pred) | 46 | 44 | 46 | 38,2 | - 8,2% |

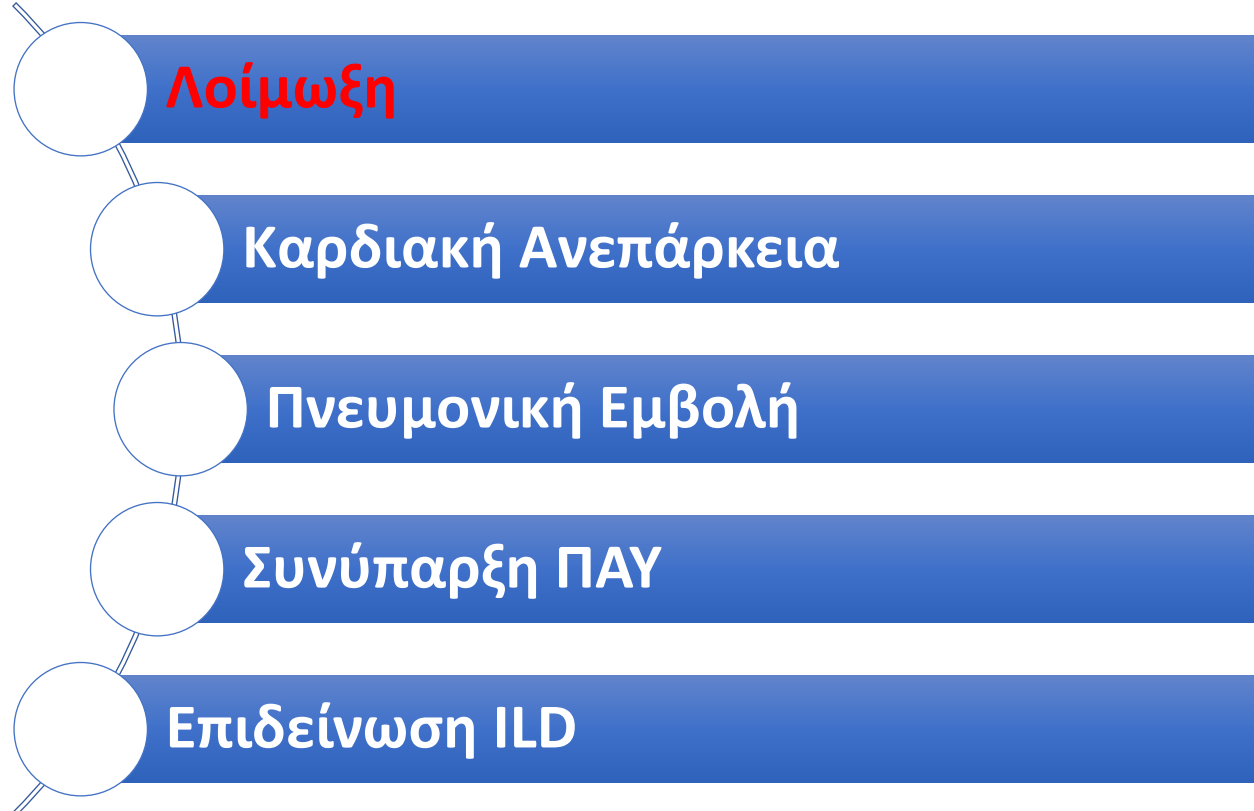
Κλινική Περίπτωση: SScI

Επιδείνωση Δύσπνοιας ± βήχα → Τί να σκεφτώ? → Τί κάνω?



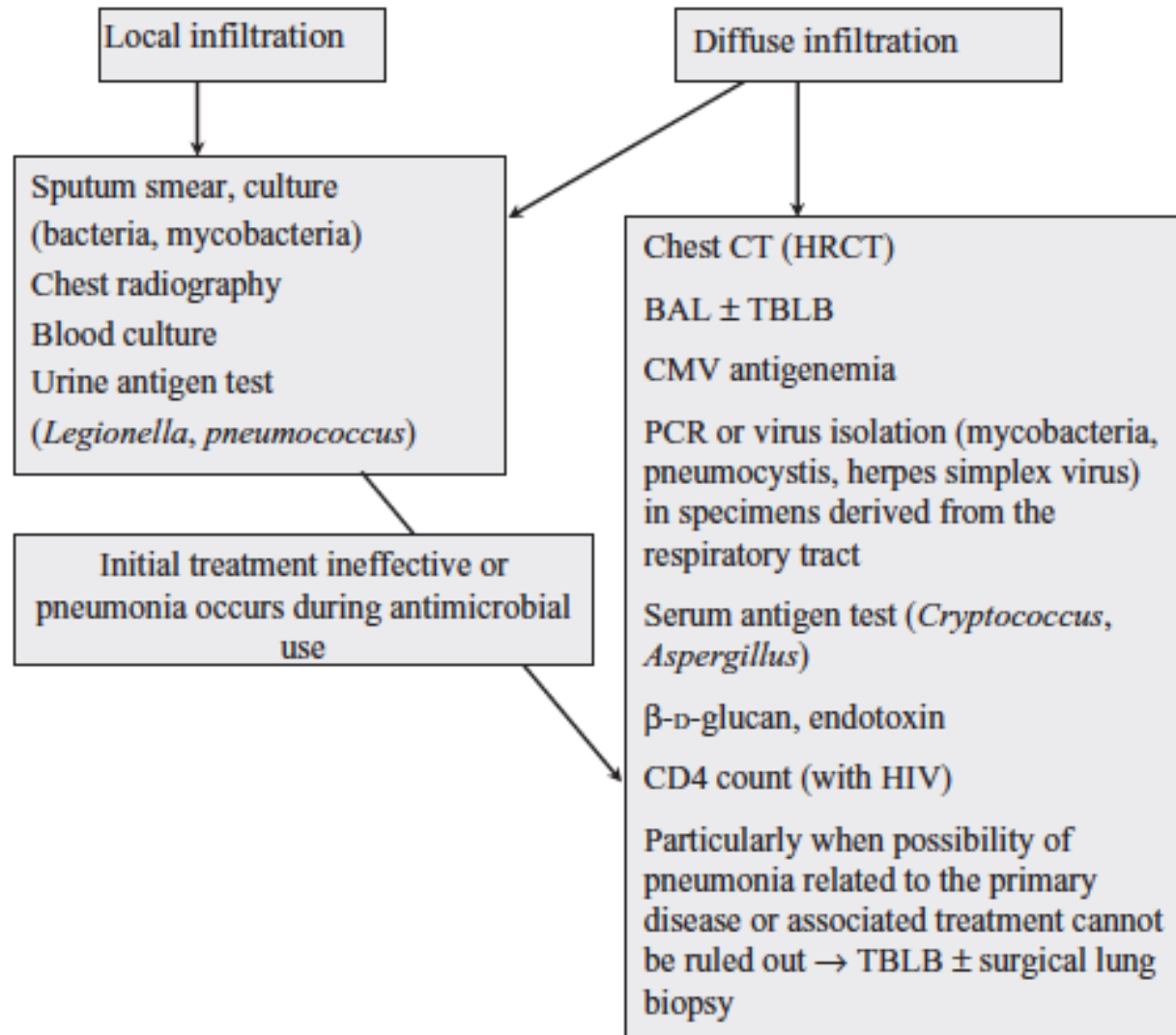
Κλινική Περίπτωση: SScI

Επιδείνωση Δύσπνοιας ± βήχα → Τί να σκεφτώ? → Τί κάνω?



Αποκλεισμός άλλων αιτιών: Λοίμωξη

- Λόγω ανοσοκαταστολής → αμβλυχρά συμπτώματα → **Υψηλή υποψία!**
- **Πυρετός** (συνήθως <38C)
- **Παραγωγικός βήχας**
- **CXR → HRCT**



Αποκλεισμός άλλων αιτιών: Λοίμωξη Πιθανά παθογόνα;

| Παθογόνο | Παράγοντες κινδύνου |
|---|---|
| Streptococcus pneumoniae | Το πλέον συχνό αίτιο (40-50%) |
| Hemophilus influenza | |
| Άτυπα βακτηρίδια (M. pneumoniae, C. pneumoniae, Legionella) | Λοίμωξη από Legionella πιο συχνή σε ασθενείς υπό Anti-TNF |
| Αναερόβια χλωρίδα στόματος | Σε ασθενείς που πιθανά εισροφούν (σκληρόδερμα) |
| Αναπνευστικοί ιοί | Συνυπάρχουν στο 30% |
| Gram (-) εντεροβακτηριακά (Pseudomonas, Klebsiella) | Σε ασθενείς με προηγούμενες νοσηλείες, βρογχεκτασίες, ΧΑΠ |
| Staphylococcus aureus | Σε βαρείες αμφοτερόπλευρες συνήθως πνευμονίες, μετά γρίπη |

Σπάνια μικροβιολογική τεκμηρίωση!

Σε νοσοκομειακό περιβάλλον multiplex pcr πτυέλων ή βρογχικών εκκρίσεων

Θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ

✓ Συνδυασμός β λακτάμης και μακρολίδης

(κεφτριαζόνη 2gr x1 + κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη)

(αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη 3gr x 4 + κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη)

(αμοξικιλίνη 1gr x 4 + κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη)

ή

✓ Αναπνευστική κινολόνη

(μοξιφλοξασίνη 400 mgx1 ή λεβοφλοξασίνη 750 mgx1)

✓ Διάρκεια θεραπείας: **7 ημέρες** (ή *“five is the new seven?”*)

ΣΥΧΝΑ ΛΑΘΗ

✓ Χορήγηση μονοθεραπείας με μακρολίδη

✓ Χορήγηση κεφαλοσπορινών β΄ γενιάς (cefaclor, cefuroxime)

✓ Καθυστερημένη χορήγηση αντιμικροβιακών

✓ Χορήγηση αντιμικροβιακών που έχει λάβει ο ασθενής **το τελευταίο τρίμηνο**

Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης

- Επίπτωση σε ασθενείς με RA: **5-16%** (αναλόγως εμβολιασμού)
- Οι ασθενείς με ρευματικά νοσήματα υπό αγωγή, ↑ κίνδυνος για σοβαρή νόσο/επιπλοκές
- Ένδειξη για αντιική θεραπεία χωρίς εργαστηριακή τεκμηρίωση
 - ***Osetamivir 75 mg x 2 για 5 ημέρες***
- Στενή παρακολούθηση για επιπλοκές (πρωτοπαθής ιογενής πνευμονία, δευτεροπαθής βακτηριακή πνευμονία)
- Σε πνευμονία, ευρεία κάλυψη (πνευμονιόκοκκος, σταφυλόκοκκος)



♀, 59 y, RA υπό MTX/GC
Γρίπη



Πνευμονία και μικροβαιμία
από *Pseudomonas*
aeruginosa

Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις

- Patient education
- Vaccinations (COVID-19, flu, pneumococcal etc)
- Pulmonary rehabilitation
- LTOT (if $spO_2 < 88\%$ or desaturation on 6MWT)
- Manage GERD and other comorbidities



Connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD)

UHN

What is Connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD)?

Connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) is a type of lung disease that may happen to some patients with connective tissue disease.

Examples of connective tissue diseases (also known as rheumatologic, collagen vascular, or autoimmune diseases) include:

- Scleroderma
- Rheumatoid arthritis
- Sjogren's syndrome
- Systemic lupus erythematosus
- Polymyositis
- Dermatomyositis
- Mixed or undifferentiated connective tissue disease

In many cases, patients are diagnosed with the connective tissue disease first and develop CTD-ILD later, although in some cases, the lung disease develops first.

CTD-ILD causes inflammation, scarring (fibrosis) or both of the lungs. The exact mechanism that leads to lung damage is unknown.

What are some of the signs and symptoms of CTD-ILD?

Sometimes patients with CTD-ILD do not have any symptoms. However, some common signs and symptoms of CTD-ILD are:

- Shortness of breath with activity
- Cough
- Fatigue
- "Crackles" on examination of the chest with a stethoscope
- Symptoms and signs of a connective tissue disease (for example, joint pain or swelling, rash, dry eyes, dry mouth, acid reflux)

Please visit the UHN Patient Education website for more health information:
www.uhnpatienteducation.ca

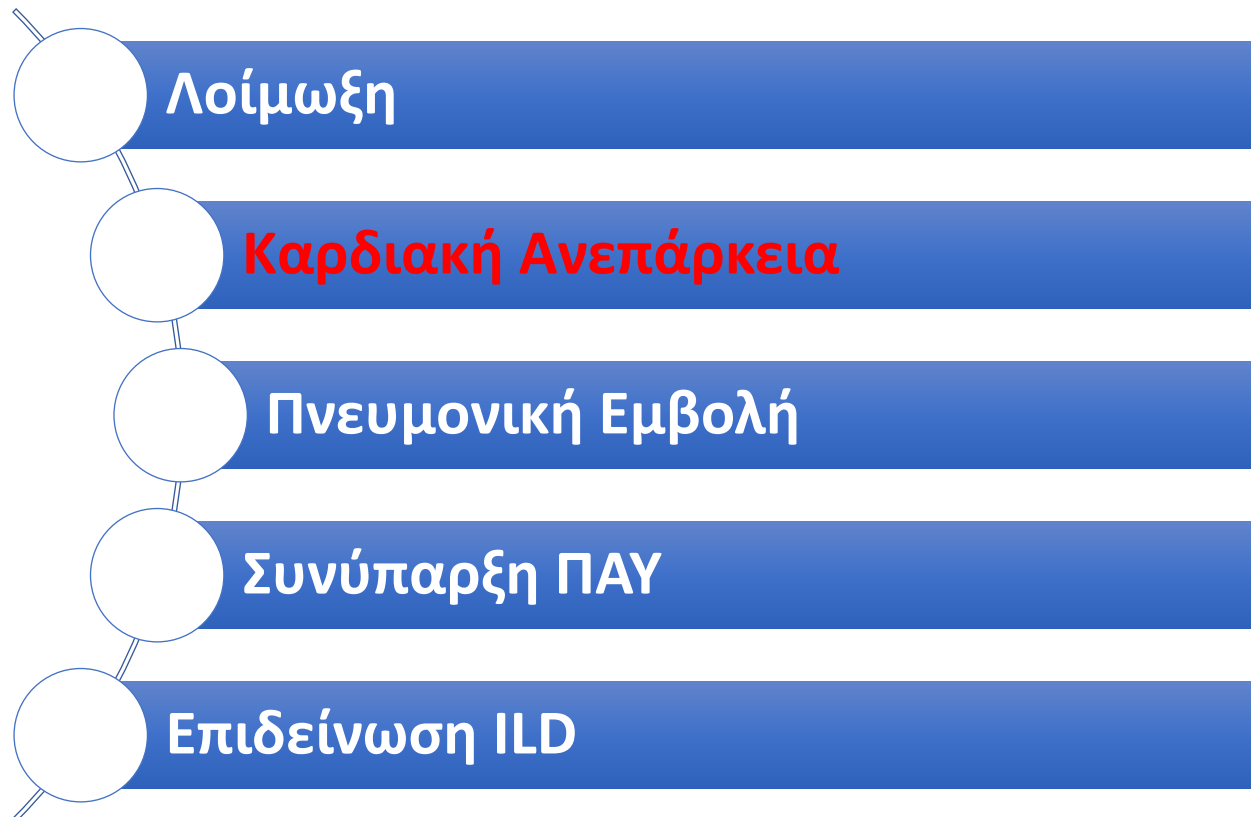
© 2011 University Health Network. All rights reserved.
This information is to be used for informational purposes only and is not intended as a substitute for professional medical advice, diagnosis or treatment. Please consult your health care provider for advice about a specific medical condition. A single copy of these materials may be requested for non-commercial personal use only.

Author: Dr. Shana Shupera
Created: 09/2011
Form: D-ST01

University Health Network

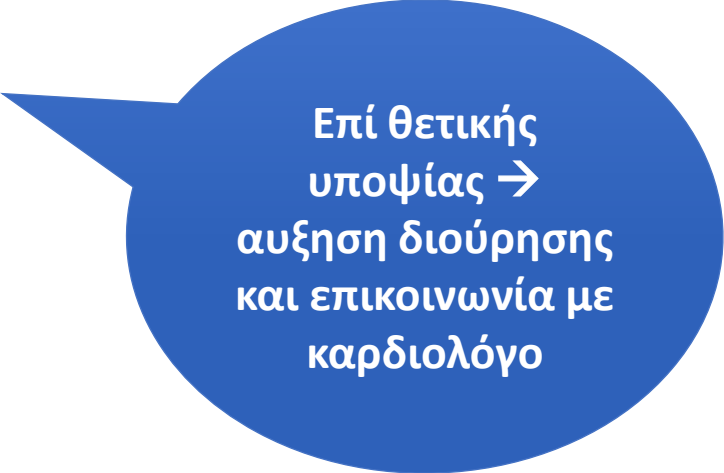
Κλινική Περίπτωση: SScI

Επιδείνωση Δύσπνοιας ± βήχα → Τί να σκεφτώ? → Τί κάνω?



Αποκλεισμός άλλων αιτιών: Καρδιακή Ανεπάρκεια

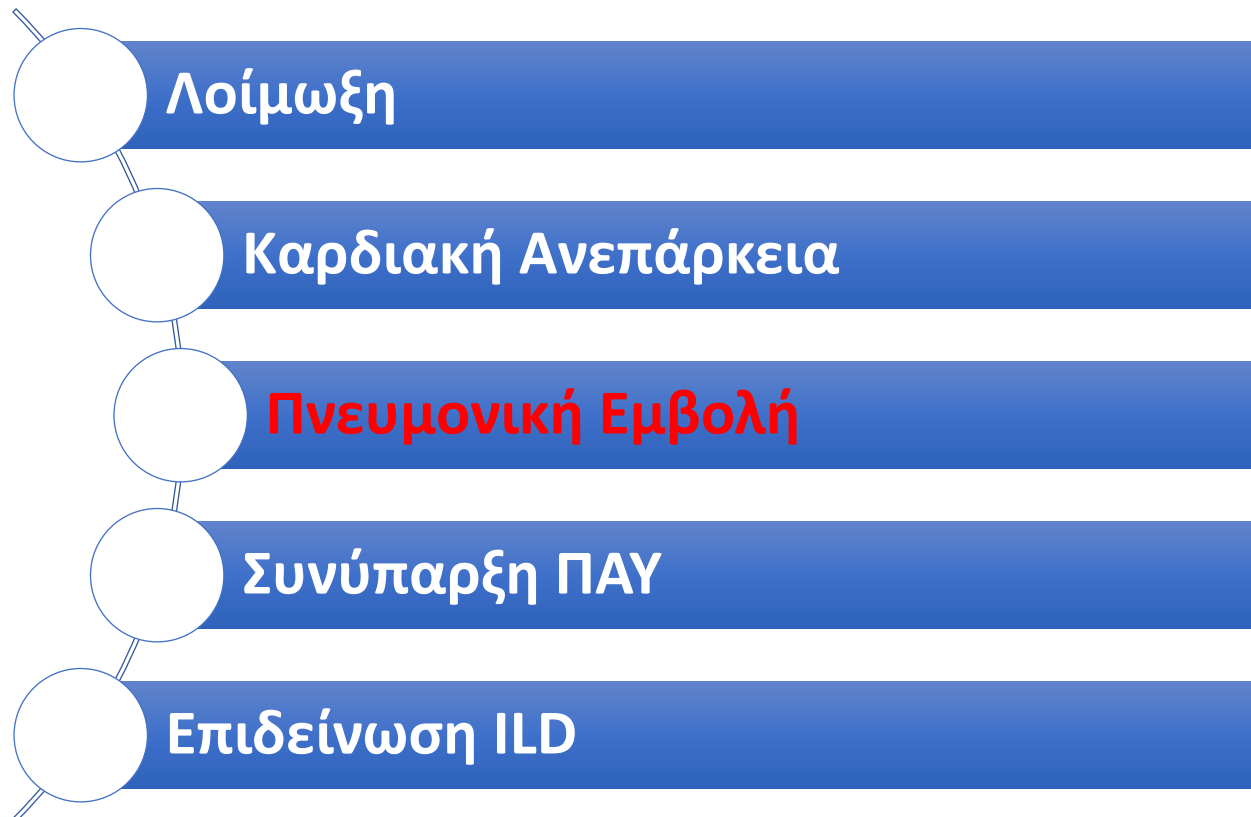
- Καλή **κλινική εκτίμηση**:
 - Ιστορικό ΚΑ/ΣΝ/ΚΜ?
 - Ταχυκαρδία, πρόσθετοι τόνοι (S3,S4), JVP↑ , οιδήματα και τρίζοντες βάσεων...
- **BNP** (<40 ή NT-proBNP <150) ?
- **Triplex καρδιάς**:
 - EF<50% (Συστολική δυσλειτουργία)
 - EF> 50% (Διαστολική δυσλειτουργία)
 - → Διαστολική δυσλειτουργία (E/E'>10)
 - → Ανεπάρκεια μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας
 - LA διατεταμένο



Επί θετικής
υποψίας →
αύξηση διούρησης
και επικοινωνία με
καρδιολόγο

Κλινική Περίπτωση: SScI

Επιδείνωση Δύσπνοιας ± βήχα → Τί να σκεφτώ? → Τί κάνω?



Κλινική Περίπτωση: SScI

Πνευμονική εμβολή

- **Κλινικά:** Δύσπνοια, θωρακαλγία. Αιμόπτυση, προ-/συγκοπτικό
- **D-Dimers:** εάν αρνητική και χαμηλού κινδύνου → αποκλεισμός ΠΕ
- Επί μέτριας-υψηλής υποψίας → ΤΕΠ για CTPA

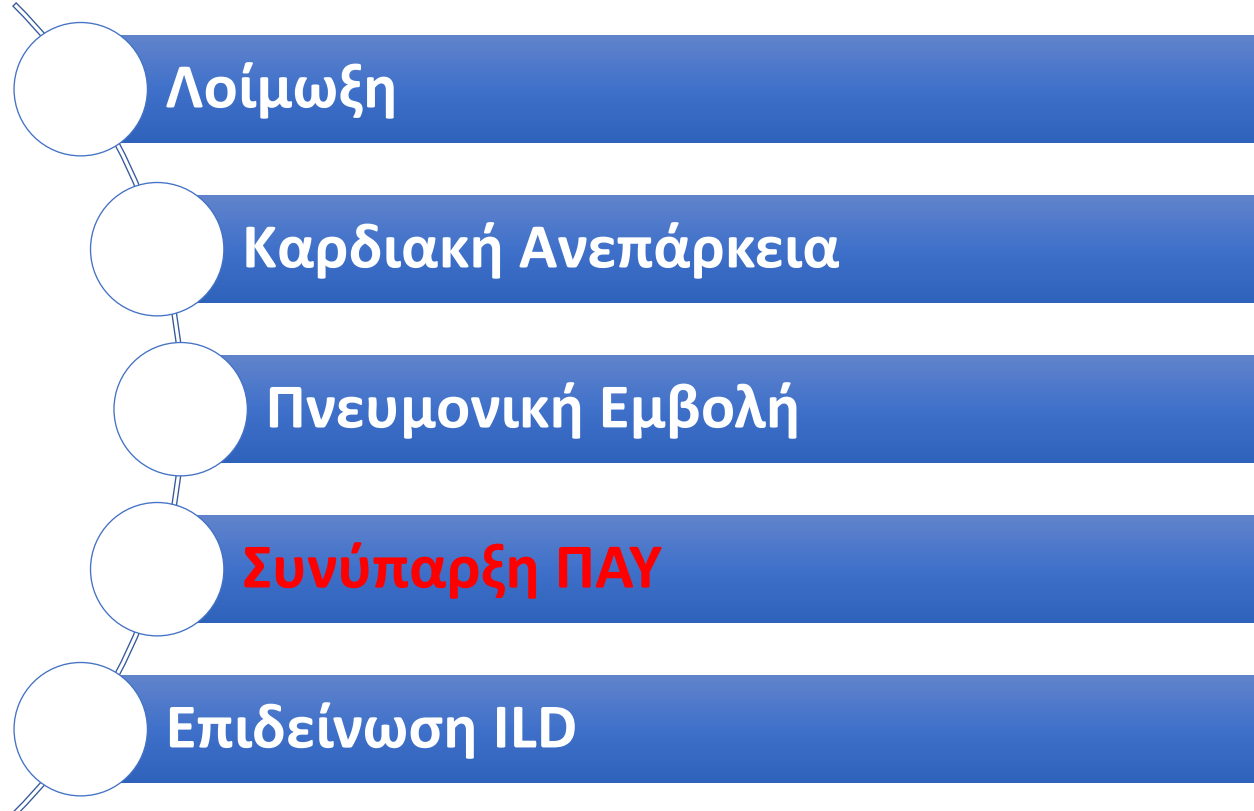
Table 5 The revised Geneva clinical prediction rule for pulmonary embolism

| Items | Clinical decision rule points | |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| | Original version ⁹¹ | Simplified version ⁸⁷ |
| Previous PE or DVT | 3 | 1 |
| Heart rate | | |
| 75–94 b.p.m. | 3 | 1 |
| ≥95 b.p.m. | 5 | 2 |
| Surgery or fracture within the past month | 2 | 1 |
| Haemoptysis | 2 | 1 |
| Active cancer | 2 | 1 |
| Unilateral lower-limb pain | 3 | 1 |
| Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral oedema | 4 | 1 |
| Age >65 years | 1 | 1 |
| Clinical probability | | |
| <i>Three-level score</i> | | |
| Low | 0–3 | 0–1 |
| Intermediate | 4–10 | 2–4 |
| High | ≥11 | ≥5 |
| <i>Two-level score</i> | | |
| PE-unlikely | 0–5 | 0–2 |
| PE-likely | ≥6 | ≥3 |

b.p.m. = beats per minute; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism.

Κλινική Περίπτωση: SScI

Επιδείνωση Δύσπνοιας ± βήχα → Τί να σκεφτώ? → Τί κάνω?



Αποκλεισμός άλλων αιτιών: Συνύπαρξη ΠΑΥ

Παραπομπή σε
εξειδικευμένο κέντρο
ΠΥ για:
Εργοσπιρομετρία
Δεξιό καθετηριασμό

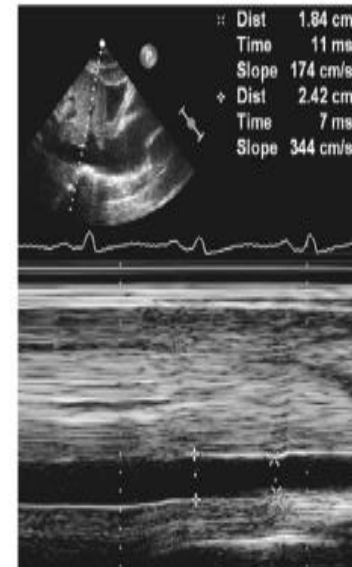
Κλινικά: Δυσανάλογη δύσπνοια (υποξυγοναιμία) για την έκταση της πνευμονικής ίνωσης

PFTs: Δυσανάλογη $\downarrow\downarrow$ του DLCO (ειδικά του DLCO/VA) σε σχέση με το FVC

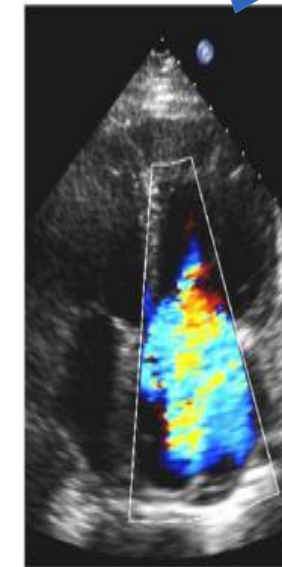
Echo:

1. TRVmax > 2.9m/sec ή RVSP > 36mmHg
2. TAPSE < 16mm
3. RAP > 15mmHg
4. Περικαρδιακή συλλογή

Echocardiographic Features Associated with [unclear] Cohort



Estimated Right Atrial Pressure > 15 mmHg
Multivariate Hazard Ratio 2.39, P=0.02



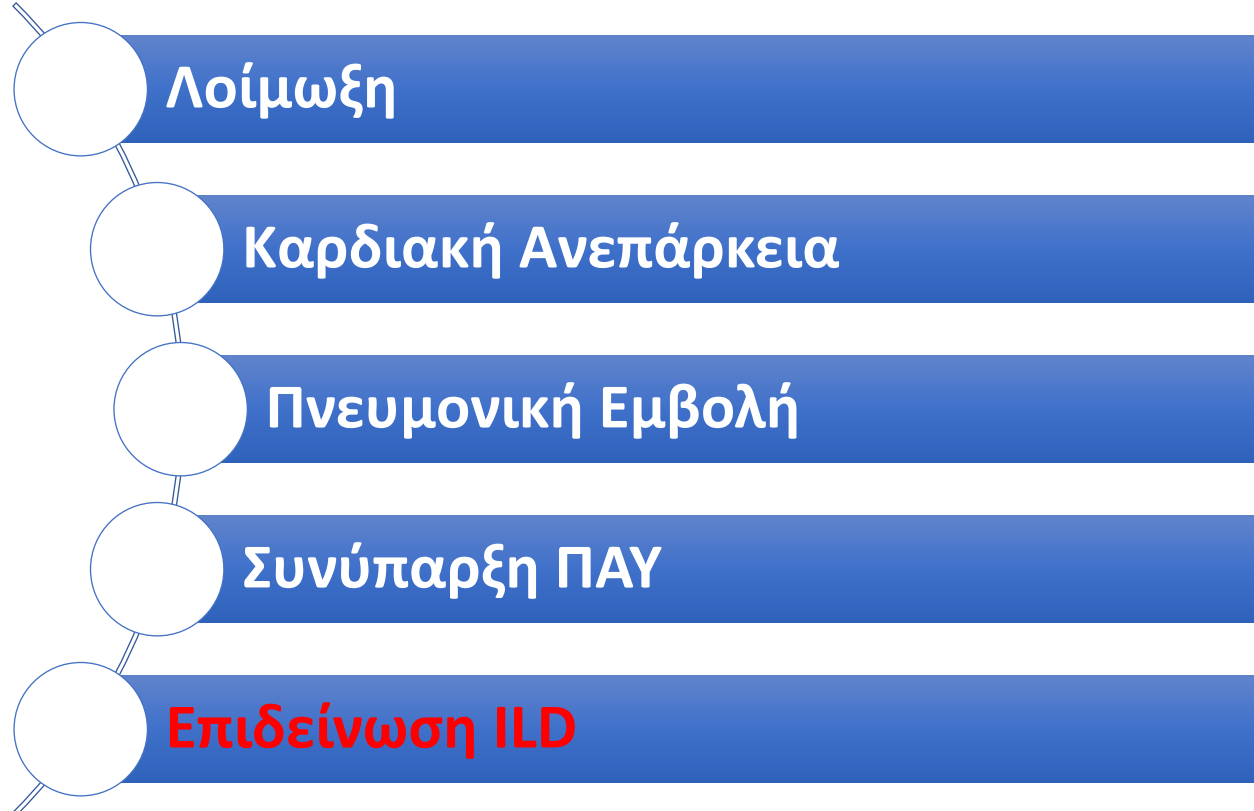
Tricuspid Regurgitation \geq Moderate
Multivariate Hazard Ratio 2.16, P=0.04



Presence of Pericardial Effusion
Multivariate Hazard Ratio 1.80, P=0.05

Κλινική Περίπτωση: SScI

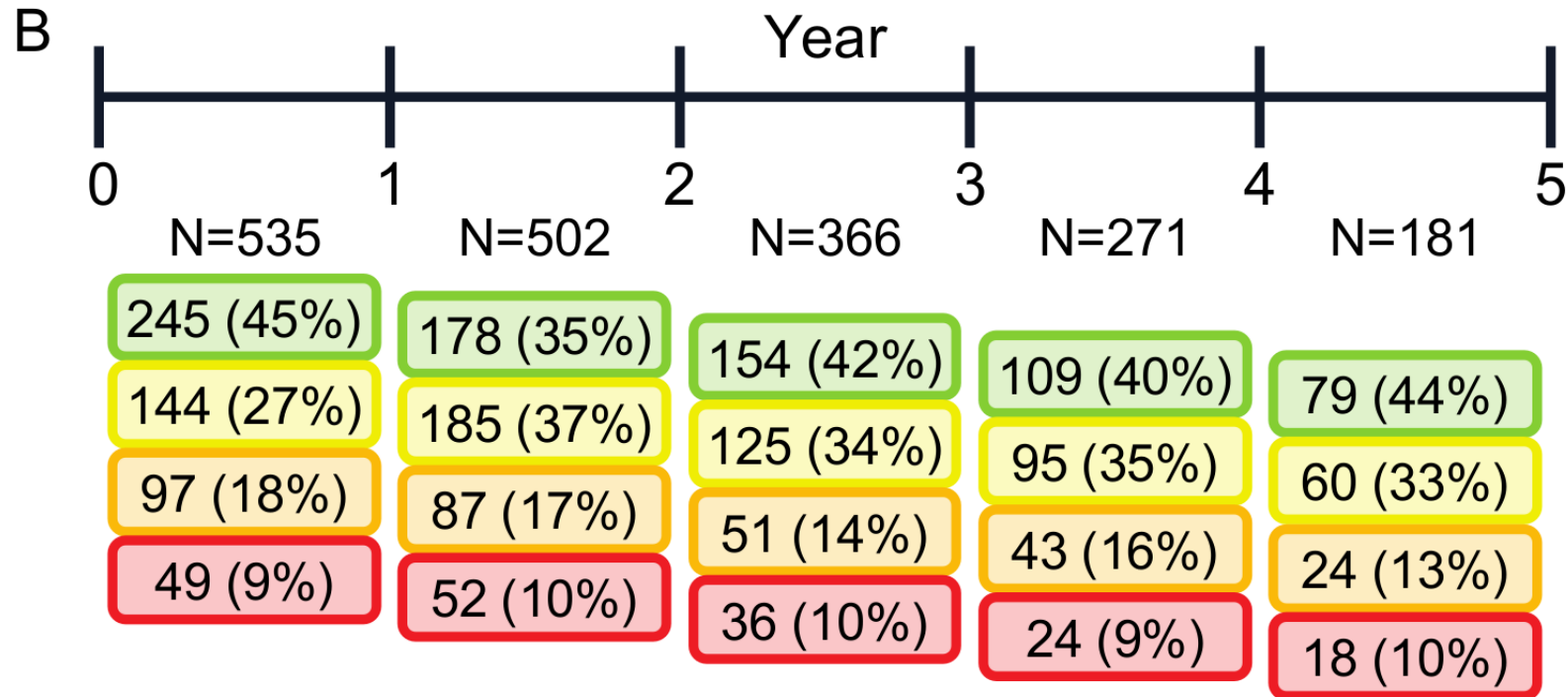
Επιδείνωση Δύσπνοιας ± βήχα → Τί να σκεφτώ? → Τί κάνω?



Επί αποκλεισμού άλλων αιτιών: Επιδείνωση της ILD

Disease course... variable

826 pts SSc-ILD
(EUSTAR
prospective
cohort)

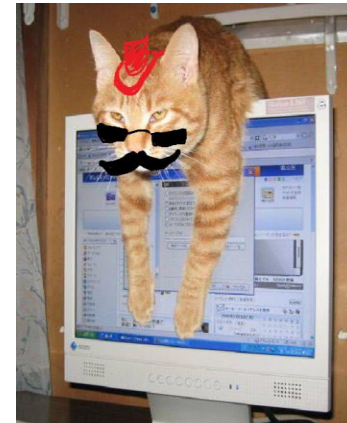
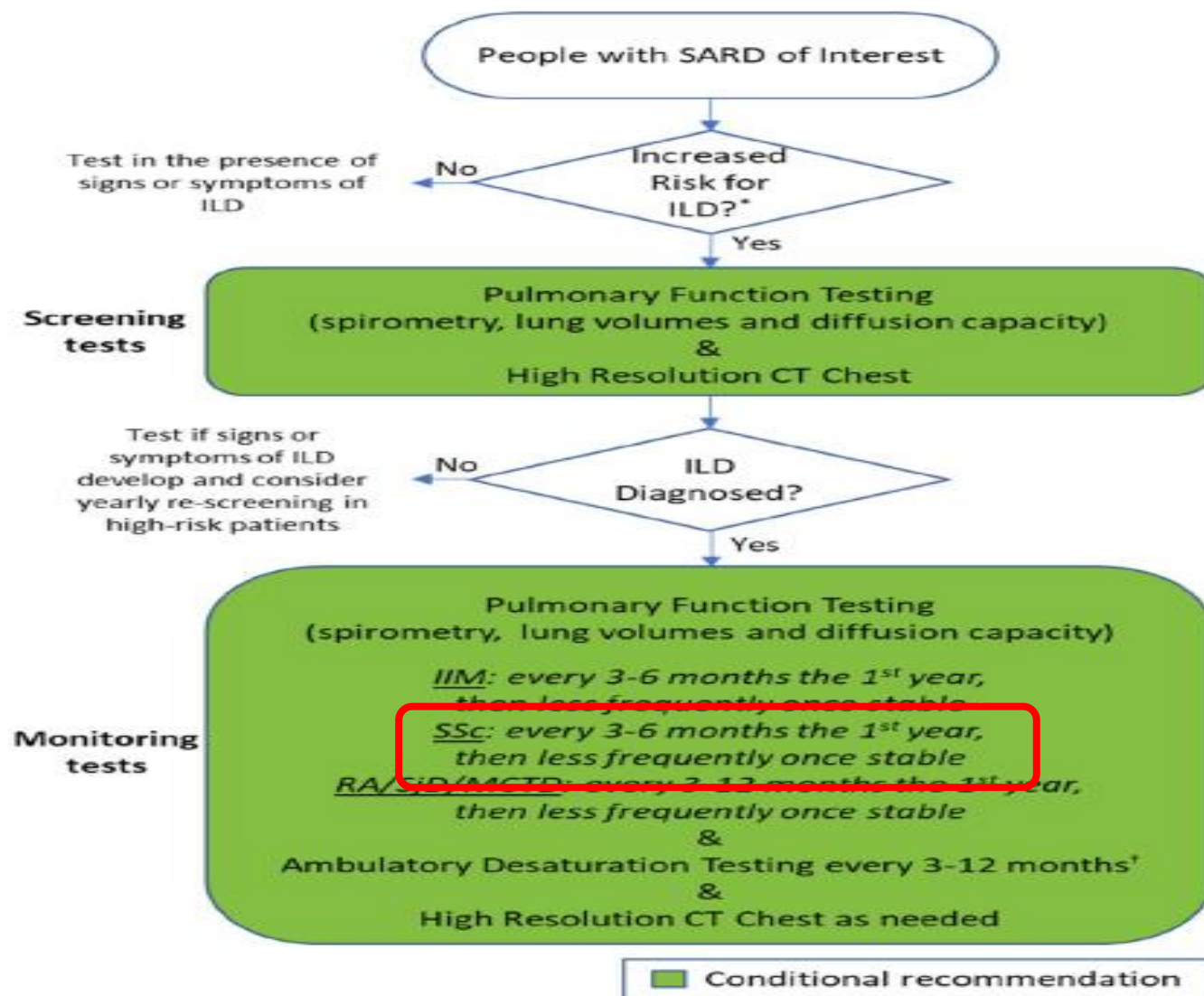


Approx 30% of
pts →ILD
progression
each yr of FU

█ FVC improvement
 █ Stable FVC
 █ Moderate decline
 █ Major decline
 █ Significant decline

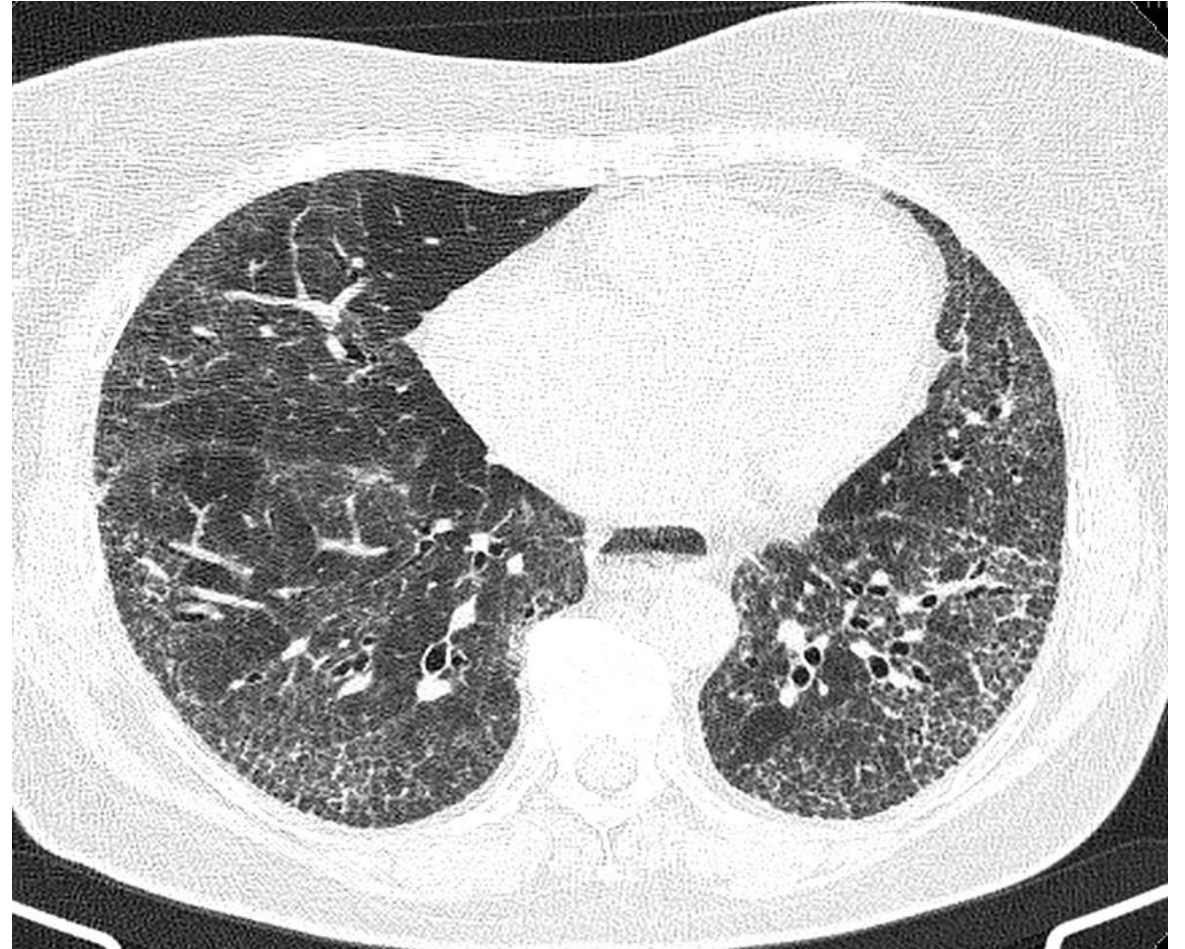
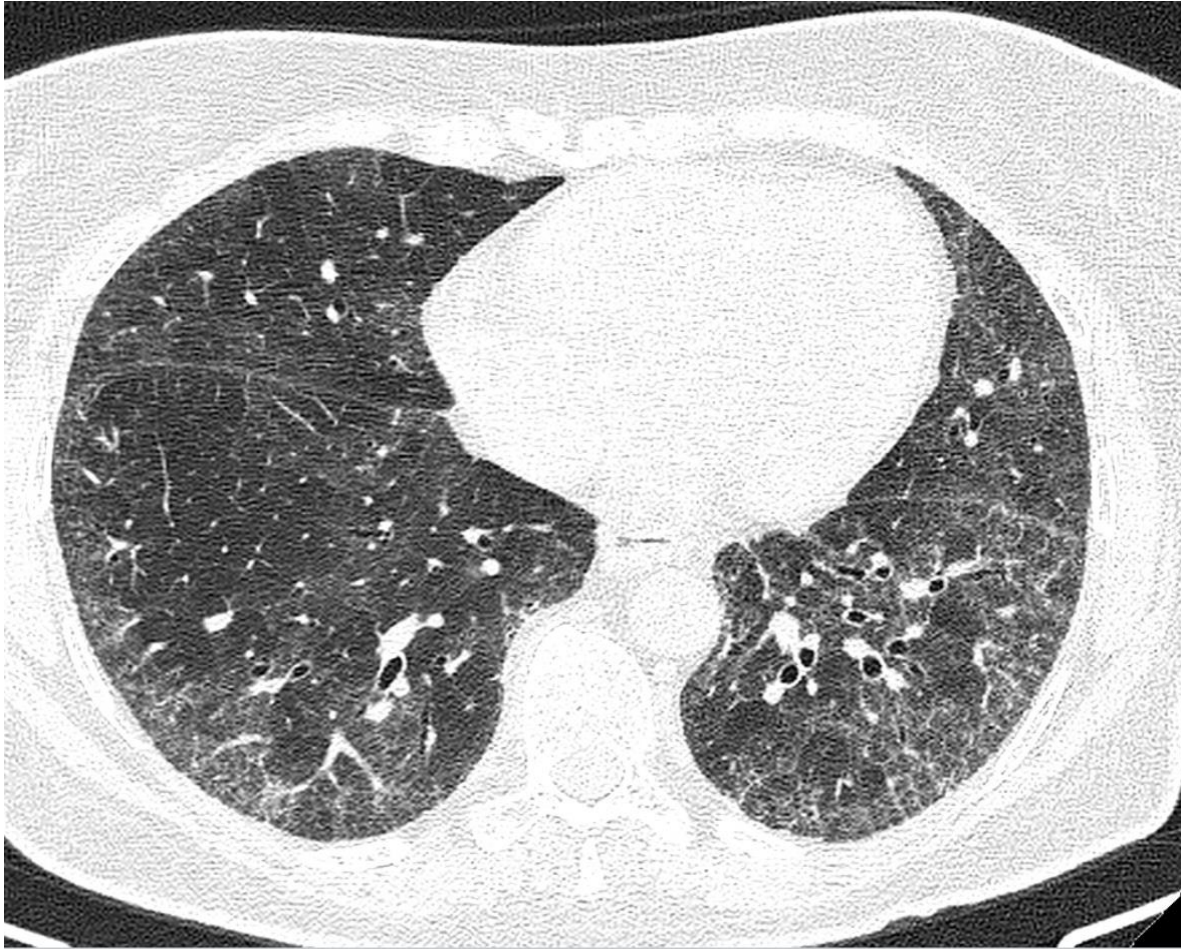
2023 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Disease

Guideline Summary



MONITORING
YOU
MUST
MIAU

Κλινική Περίπτωση: SScI Work up: HRCT



Απεικονιστική επιδείνωση

(↑ των GGO, των βρογχιεκτασιών και της επίταξης του διάμεσου)

Κλινική Περίπτωση: SScI

Work up

Αποκλεισμός Λοίμωξης:

- Χωρίς κλινική εστία λοίμωξης
- Τεστ γρίπης / Covid (-)
- Απεικονιστικά χαμηλή υποψία για λοίμωξη

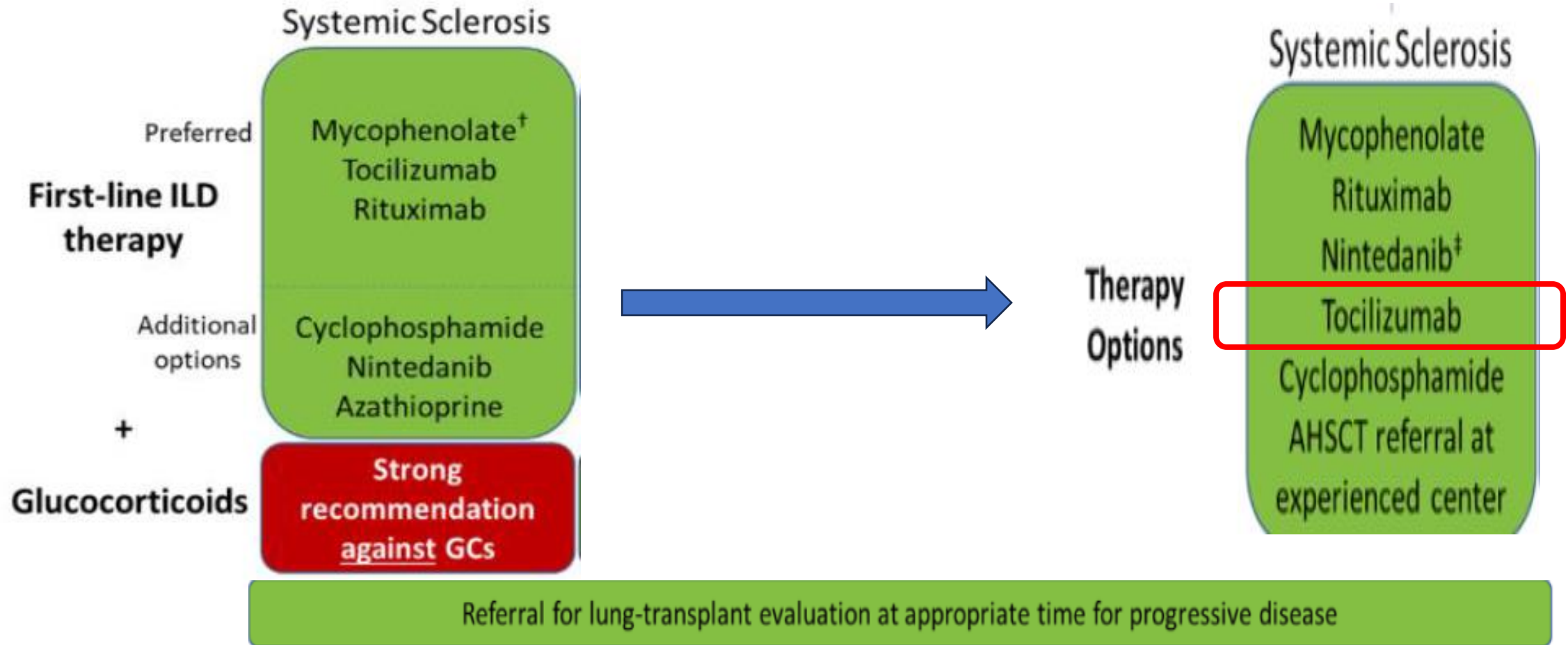
Καρδιολογική εκτίμηση:

- Χωρίς σημεία ΚΑ
- D-Dimers εφο
- Echo:
 - EF=60%
 - TRVmax = 2 m/s
 - Περικαρδιακή συλλογή (-)
- Χωρίς στοιχεία ΚΑ/ ΠΥ/ΠΕ

Διάγνωση: PF-ILD λόγω κλινικής, λειτουργικής και απεικονιστικής επιδείνωσης

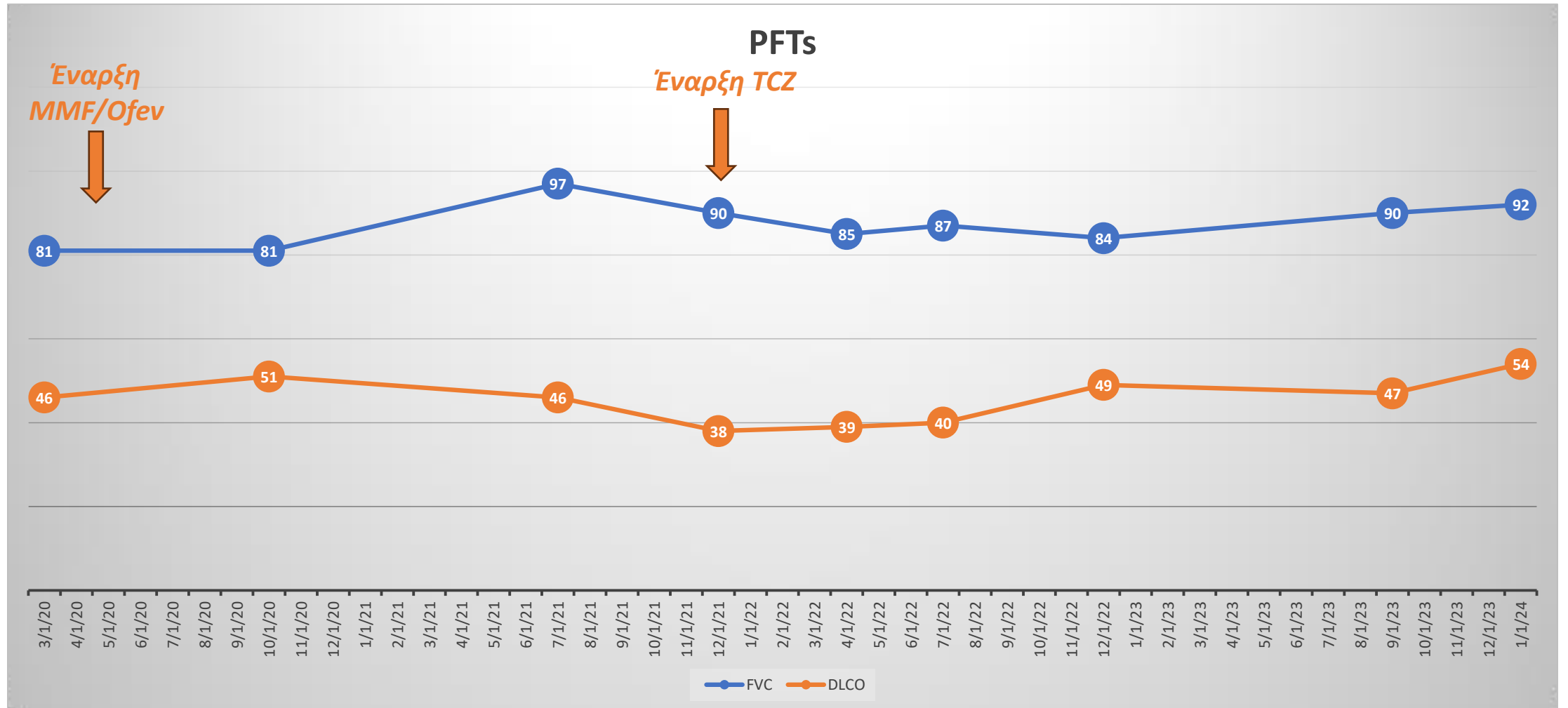
2023 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Disease

Guideline Summary



Κλινική Περίπτωση: SSci

Πορεία Νόσου 12-2021 – 1-2024



Take home messages:

- Έγκαιρη έναρξη θεραπείας με τακτική παρακολούθηση για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορηγούμενη θεραπεία
- Τακτική παρακολούθηση ανά 4-6 μήνες με PFTs (+/- 6MWT) και ετήσιος έλεγχος HRCT/Echo
- Σε περίπτωση επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας απαιτείται αποκλεισμός άλλων αιτιών (λοίμωξη, ΚΑ, ΠΕ, ΠΑΥ κ.α.)
- Οι ασθενείς με SSc-ILD μπορούν να παρουσιάσουν επιδείνωση παρά την αρχική ανταπόκριση → τροποποίηση της αγωγής
- ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ με πνευμονολόγο και καρδιολόγο και κοινή παρακολούθηση

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

