

 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΥ
με διεθνή συμμετοχή

SCIENTIFIC CONFERENCE
ON THE MUSCULOSKELETAL HEALTH

3-6 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2024 Ξενοδοχείο Du Lac, **ΙΩΑΝΝΙΝΑ**

 www.epemy.gr

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΩΝ PCSK9 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΟΣΟΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗ ΝΕΚΩΤΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ (ΙΜΝΜ): ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΣΕΙΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ.

N. Γερολυμάτου¹, Α. Παντελή², Ν. Κολέτσος¹, Μ. Καρακώστα¹, Π. Βούλγαρη¹

¹ Ρευματολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Α΄ Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Immune-mediated Necrotic Myopathies (IMNMs)

- Οι ανοσο-μεσολαβούμενες νεκρωτικές μυοπάθειες (IMNMs) αποτελούν ένα υποσύνολο των φλεγμονωδών μυοπαθειών (IIM)
- Ξεχωριστή ομάδα των IIM, διακριτά φαινοτυπικά & ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά
- Συσχετίζονται συχνά με την παρουσία anti-SRP ή anti-HMGCR αντισωμάτων (Myositis Specific Antibodies)
 - Anti-SPR= anti-signal recognition particle
 - Anti-HMGCR= anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl- coenzyme A reductase (HMGCR)

Manifestation	Anti-SRP	Anti-HMGCR
Muscular		
<i>Skeletal</i>		
Severe muscular deficit	+++	++
Creatine kinase level (IU/l)	4,000–8,000	4,000–8,000
Severe muscle damage	++	++
<i>Cardiac</i>		
Myocarditis association	+	–
Extramuscular		
Presence of ILD (%)	20–40	<5
Risk of malignancy	–	+/-

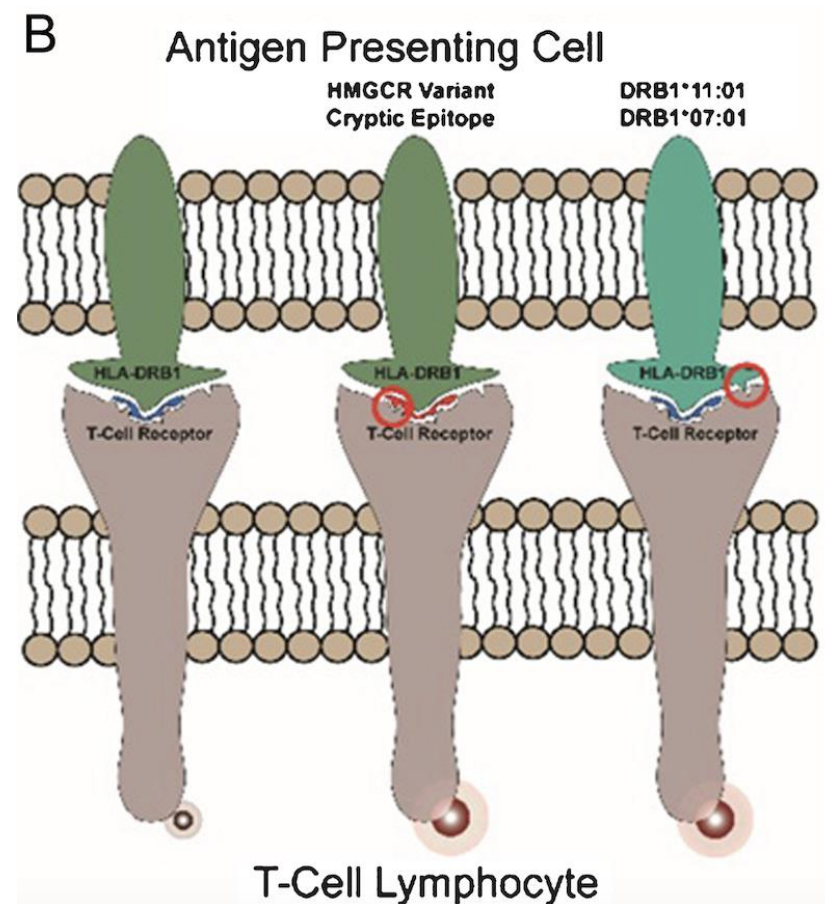
Immune-mediated Necrotic Myopathies (IMNMs)

Η HMG-CoA αναγωγή (HMGCR) είναι ο φαρμακευτικός στόχος των στατινών

→ ενισχύει την υπόθεση ότι οι IMNMs επάγονται από την χορήγηση στατινής

Πιθανοί μηχανισμοί:

- **Αυξημένα επίπεδα έκφρασης HMGCR:** Η έναρξη στατινής οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης της HMGCR σε μυς και άλλους ιστούς → Αυξημένα επίπεδα HMGCR που αναγνωρίζονται από APCs και σχηματισμός κρυπτικών επιτόπων → ενεργοποίηση ανοσολογικής απάντησης
- **Ανοσογονικότητα** των HMGCR-derived peptides:
 - i) Σύνδεση στατινής-HMGCR πιθανά οδηγεί σε μεταβολές στην διαμόρφωση των πεπτιδίων της HMGCR → σχηματισμός κρυπτικών επιτόπων.
 - ii) Πιθανή ανοσοτροποποιητική δράση στατινών, επίδραση στην αναγνώριση των αυτοαντιγόνων ??
- **Παρουσία 'ανοσογονικών' HLA αλληλίων:**
 - HLA- DRB1*11 : 01 and 07 : 01



PCSK9 inhibitors in IMNM

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) αναστολείς:

- Ελαττώνουν επίπεδα CHOL αυξάνοντας την πρόσληψη της LDL από τα κύτταρα.
- Ελαττώνουν τα επίπεδα της HMGCR
- Βελτιώνουν καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (FH, ΣΔ)
- Χορήγηση σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντένδειξη στην λήψη στατίνης

PCSK9 inhibitors in IMNM

Σκοπός της μελέτης

- Η καταγραφή της ανταπόκρισης ασθενών με IMNM στους οποίους χορηγήθηκε PCSK9 αναστολέας ως αντιλιπιδαιμική αγωγή

Μέθοδοι

- Αξιολογήθηκαν παράμετροι όπως **μυϊκή ισχύς**, επίπεδα **CPK**, επίπεδα **LDL** & **ανοσοκατασταλτική αγωγή** πριν και μετά την χορήγηση PCSK9 αναστολέα

PCSK9 inhibitors in IMNM

Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Sex	Female	Female	Female	Female	Female
Age at Diagnosis	76	69	71	61	52
Autoantibodies	anti-HMGCR	anti-HMGCR	anti-HMGCR	anti-SRP	anti-HMGCR
Statin exposure (type)	Atorvastatin	Atorvastatin	Atorvastatin	No	Atorvastatin
Statin exposure (months)	24	48	106	0	24
Time interval between disease beginning and PCSK9i initiation (months)	2	21	4	12	3
PCSK9i medication	Evolocumab	Evolocumab	Evolocumab	Alirocumab	Evolocumab
Other lipid-lowering medications	No	Ezetimibe	No	Ezetimibe	Ezetimibe
Time on PCSK9i medication (months)	17	9	20	26	19
Treatment before PCKS9i initiation	Methylprednisone 40mg/d	Methylprednisone 4mg/d	Methylprednisone 40mg/d, IviG	Methylprednisone 12mg/d, Rituximab (past medications: Methotrexate)	Methylprednisone 32mg/d
Treatment after PCKS9i initiation	Methylprednisone 2mg/d Methotrexate 15mg/wk *MTX and PCSK9i were initiated concurrently	Methylprednisone 4mg/d	Methylprednisone 6mg/d, Methotrexate 10mg/wk	Methylprednisone 2mg/d Rituximab	Methylprednisone 2mg/d Methotrexate 10mg/wk (MTX was initiated 3mo after PCSK9i)
Max CPK (UI/ml)	4.045	3.638	3.185	1.277	10.000
CPK before PCKS9i	2403	223	510	1008	999
CPK after PCKS9i	209	141	150	104	73
LDL before PCSK91	123	172	197	266	273
LDL after PCSK9i	55	86	60	128	107
Muscle strenght before PCKS9i	arms 5/5, quadriceps 4/5	arms 5/5, legs 5/5	arms 5/5, legs 5/5	arms 5/5, legs 5/5	arms 5/5, quadriceps 4/5
Muscle strenght after PCKS9i	arms 5/5, legs 5/5	arms 5/5, legs 5/5	arms 5/5, legs 5/5	arms 5/5, legs 5/5	arms 5/5, legs 5/5

PCSK9 inhibitors in IMNM

- Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 18,2 μήνες (εύρος 9-26 μήνες).
- Η μέση τιμή CPK πριν την έναρξη PCSK9 αναστολέα ήταν ίση με $1028,6 \pm 749.43$ IU/lt
- Η μέση τιμή CPK στην τελευταία μέτρηση ήταν ελαττωμένη κατά 893.2 ± 688.73 IU/lt.
- Η μέση τιμή LDL πριν την έναρξη PCSK9 αναστολέα ήταν ίση με 206.2 ± 49.24 mg/dl,
- Η μέση τιμή LDL στην τελευταία μέτρηση ήταν ίση με 87.2 ± 27.7 mg/dl.
- Όλες οι ασθενείς λάμβαναν αγωγή με στεροειδή (με σταδιακή ελάττωση της δοσολογίας).
- Οι 4 από τις 5 λάμβαναν 2^{ης} γραμμής ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

PCSK9 inhibitors in IMNM

Συμπεράσματα

- Καμία ασθενής δεν εμφάνισε κλινική υποτροπή της νόσου μετά την έναρξη του PCSK9 αναστολέα
- Η χορήγηση στατινών σε ασθενείς με IMNM αντενδείκνυται, καθώς φαίνεται να συσχετίζεται με την παθογένεια της νόσου (Anti-HMGCR (+) νεκρωτική μυοπάθεια)
- Κίνδυνος υποτροπής της μυοπάθειας σε επαναχορήγηση στατίνης, ακόμα και σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση νόσου
- Αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς με IMNM, προβληματική ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας
- Η χορήγηση των PCSK9 αναστολέων φαίνεται να αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή επιλογή για την θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με ανοσο-μεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια