

 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 ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ (IMNM): 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)
 - Seronegative IMNM (~20%)

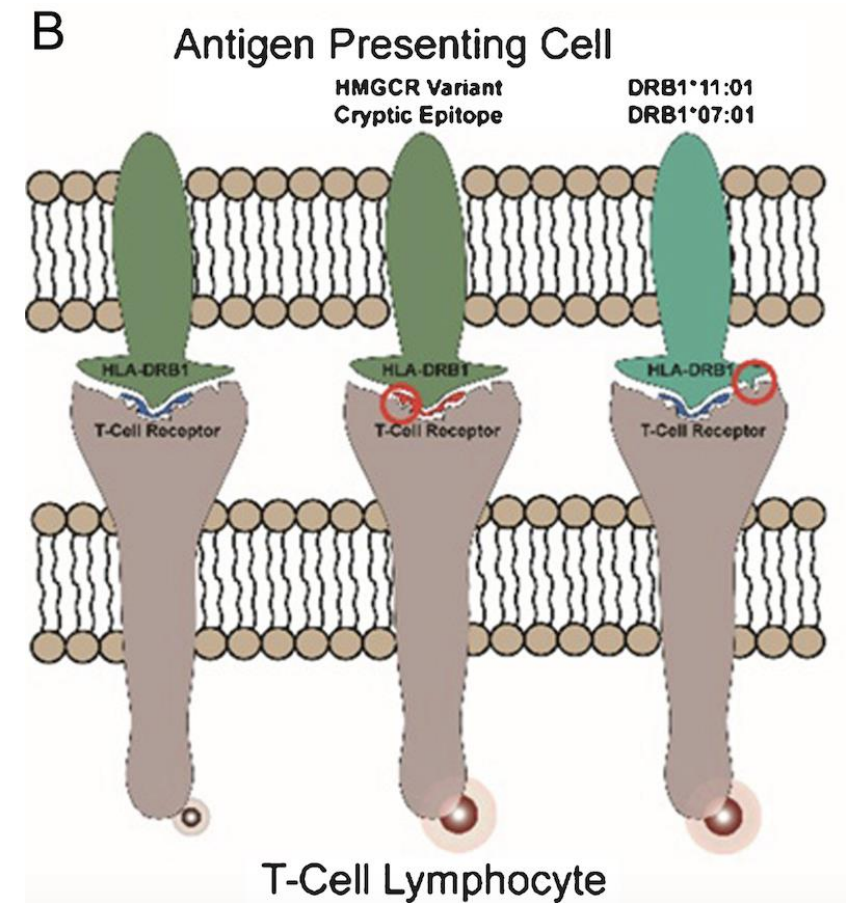
Manifestation	Anti-SRP	Anti-HMGCR
Muscular		
<i>Skeletal</i>		
Severe muscular deficit	+++	++
Creatine kinase level (IU/l)	4,000–8,000	4,000–8,000
Severe muscle damage	++	++
<i>Cardiac</i>		
Myocarditis association	+	–
Extramuscular		
Presence of ILD (%)	20–40	<5
Risk of malignancy	–	+/-

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 στατίνης

Πιθανοί μηχανισμοί:

- **Αυξημένα επίπεδα έκφρασης HMGCR:** Η έναρξη στατίνης 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:
 - Σύνδεση στατίνης-HMGCR πιθανά οδηγεί σε μεταβολές στην διαμόρφωση
- **Παρουσία 'ανοσογονικών' HLA-II 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

- 5 γυναίκες, μέση ηλικία 65,8 έτη ($\pm 8,43$)
- Η μέση διάρκεια έκθεσης σε στατίνη ήταν 50,5 μήνες ($\pm 33,51$)
- Το μέσο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την διάγνωση έως την έναρξη PCSK9i ήταν 8,4 μήνες ($\pm 7,23$, εύρος 2-21 μήνες)
- Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 18,2 μήνες (εύρος 9-26 μήνες)

PCSK9 inhibitors in IMNM

Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Treatment before PCSK9i initiation	Methylprednisone 40mg/d	Methylprednisone 4mg/d	Methylprednisone 40mg/d, Ivlg	Methylprednisone 12mg/d, Rituximab (past medications: Methotrexate)	Methylprednisone 32mg/d
Treatment after PCSK9i 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 PCSK9i	2403	223	510	1008	999
CPK after PCSK9i	209	141	150	104	73
LDL before PCSK9i	123	172	197	266	273
LDL after PCSK9i	55	86	60	128	107
Muscle strenght before PCSK9i	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 PCSK9i	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

- Μέση τιμή **CPK** πριν Vs μετά την έναρξη PCSK9i = **1028,6 ± 749.43 IU/l** Vs **135,4 ± 45,95 IU/l**
- Μέση τιμή **LDL** πριν Vs μετά την έναρξη PCSK9i = **206.2 ± 49.24 mg/dl** Vs **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 (MTX, RTX)
- **Καμία ασθενής δεν εμφάνισε κλινική ή εργαστηριακή υποτροπή της νόσου μετά την έναρξη του PCSK9 αναστολέα**

PCSK9 inhibitors in IMNM

Συμπεράσματα

- 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

