רמב"ם 80
הקריה הרפואית לבריאות האדם

שמונים שנות
מצוינות, חדשנות
ואנושיות

חידושים בסקלרודרמה
מאמרים עדכניים (2011-2018)
מעיתונות מובילה

פרופ' בלביר-גורמן אלכסנדרה
מכון הראומטולוגי
רמב"ם
יום עיון לחולי סקלרודרמה 2018

Denton CP, Khanna D.
Systemic sclerosis.
Lancet. 2017 Oct

בדיקת סקירה לגילוי מעורבות איברים פנימיים

יתר לחץ דם ריאתי

*בדיקת אקו לב שנתית
*בדיקה שנתית של תפקודי נשימה כולל בדיקת DLCO
*בדיקת BNP
*צנתור לב ימין

מעורבות של הלב

*בדיקת אקו לב שנתית
* א.ק.ג
*בדיקת דם לטרופונין וBNP
*לפי הצורך MRI של הלב

מערכת כליות

*במיוחד לנשאים 3RNAP
*מעקב לחץ דם
*המנעות מפרדניזון במינון מעל 15 מג ליום
בדיקת תפקודי כליות ובדיקת שתן

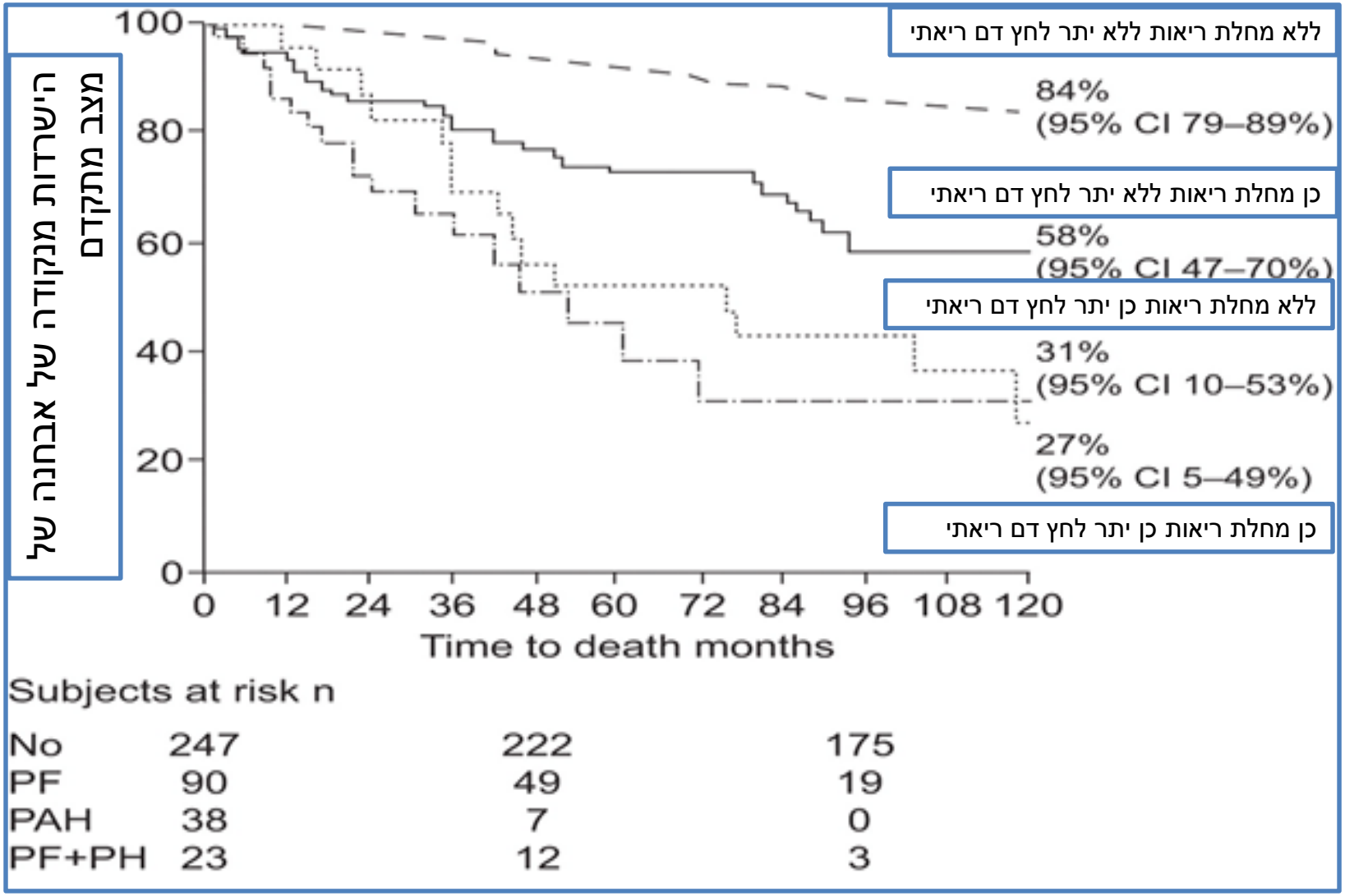
מערכת העיכול

*לפי תסמינים
-גסטרוסוקפיה
-בדיקות תנועה
-בדיקת נשיפה

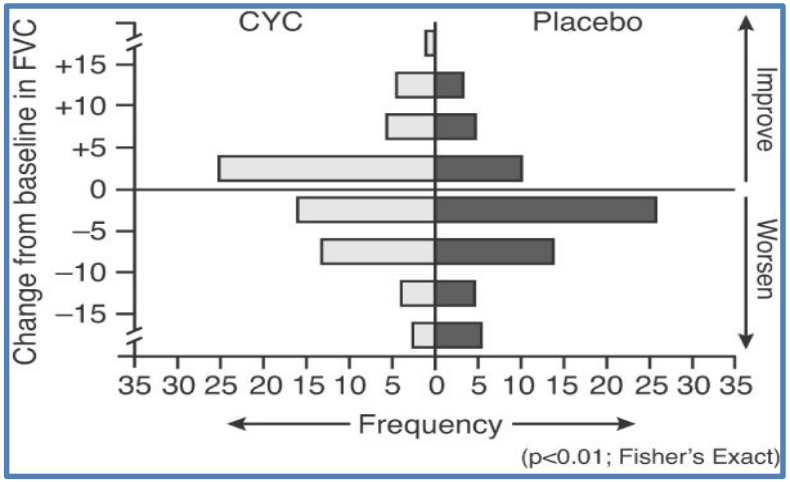
פיברוזיס בריאות

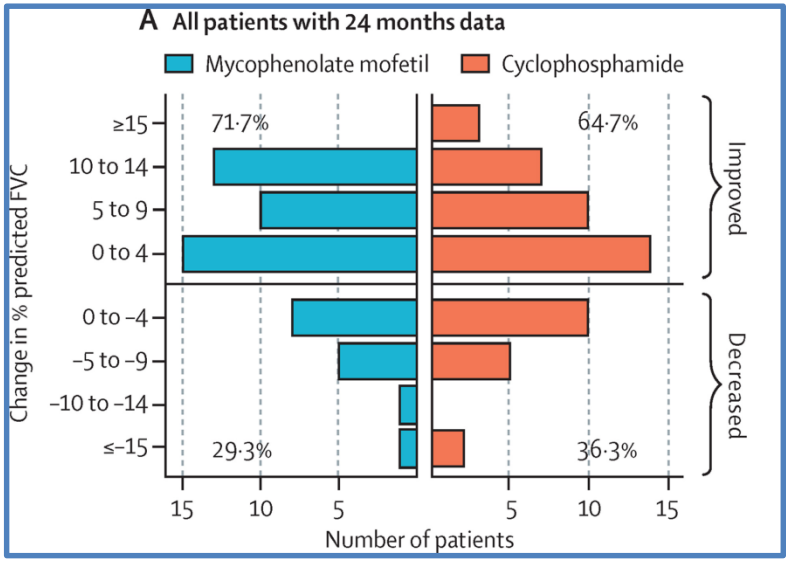
*בדיקה של תפקודי נשימה כל 4-6 חודשים כולל בדיקת DLCO
*בדיקת CT חזה ברזולוציה גבוהה

C.P. Denton, et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis and implications for screening. European Respiratory Review 2011



מחלת ריאות (פיברוזיס, מחלת ריאות אינטרסטיציאלית)



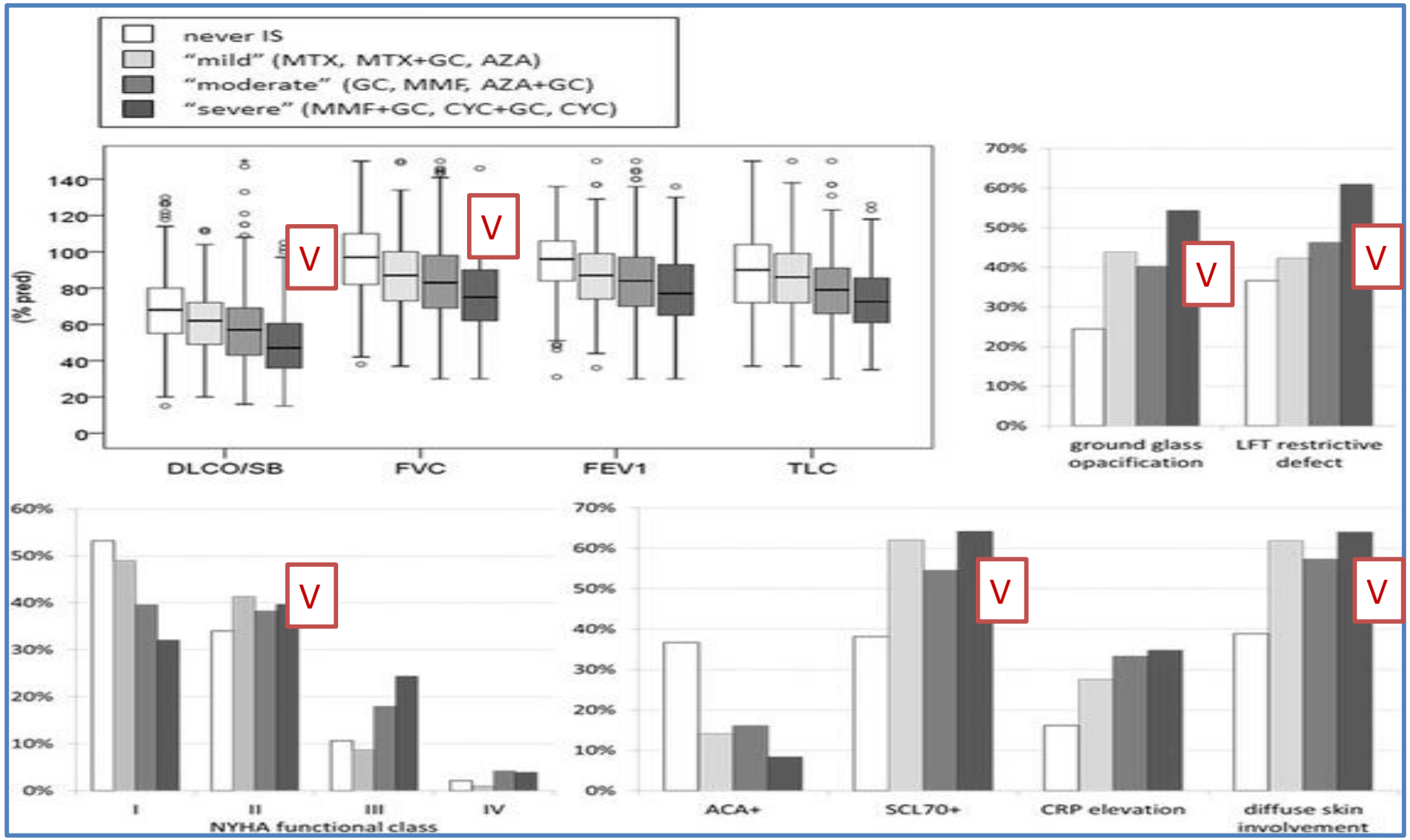


- ***2 מחקרים "כפול-סמיות"***
  (A) 2-SLS ו 1-SLS
- שימוש ב**ציקלופוספמיד** פומי ודרך הוריד לתקופה של 6-12 חודשים, בהמשך שימוש באימורן או סלספט
- שימוש ב**סלספט**

- *השתלת תאי האב של מח העצם (HSCT) במקרים מיוחדים ובמרכזים עם התמחות להשתלה במחלות אוטואימוניות*

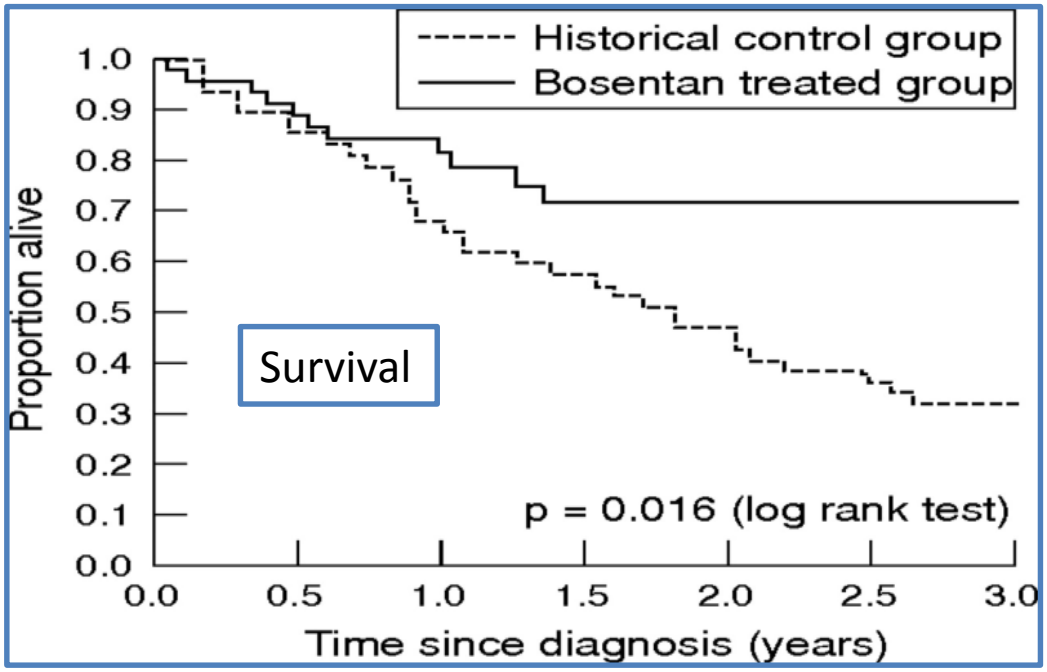
- Tashkin DP, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016 Sep
- Tashkin DP, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2008

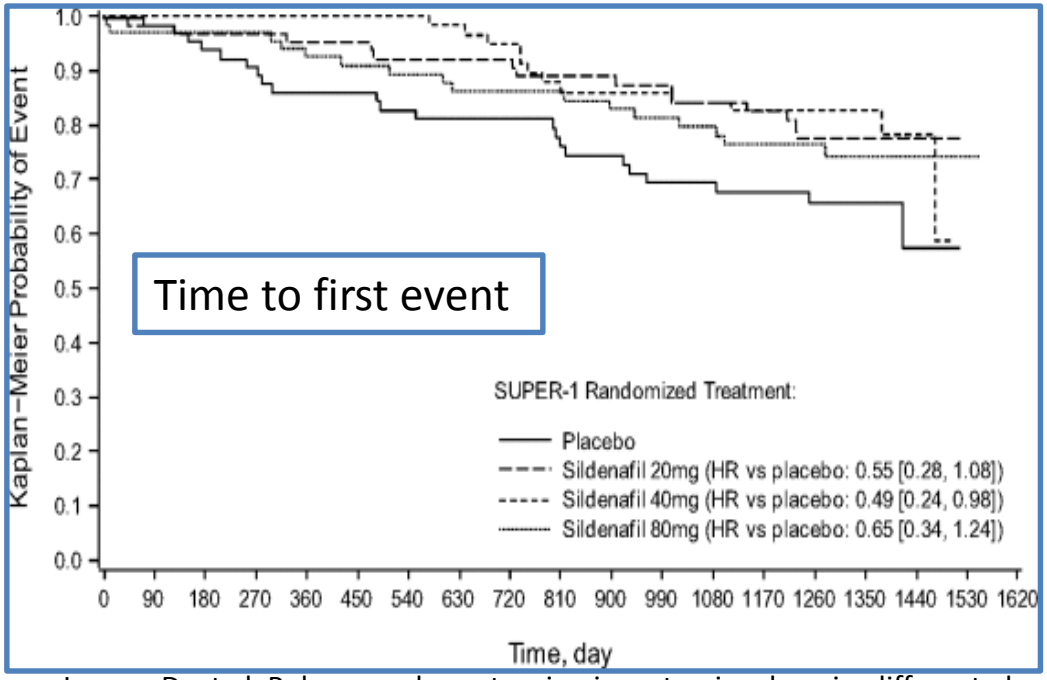
Adler S, et al and EUSTAR network. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. Arthritis Res Ther. 2018 Jan 30

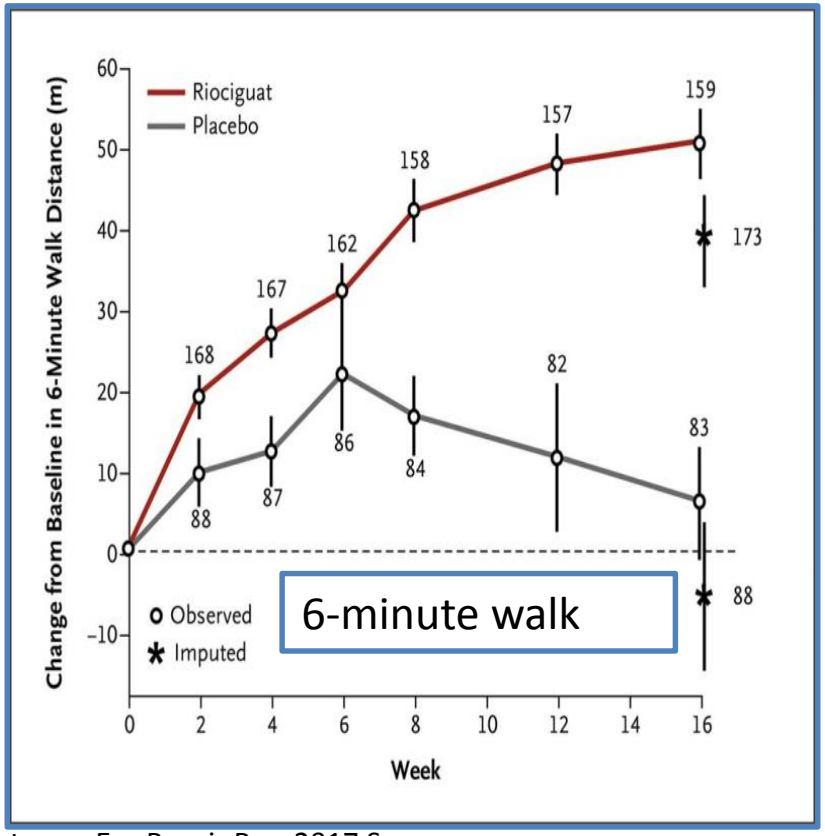


PAH

- Emphasis on early detection by screening tests and early use of targeted drugs
- Classification of types of pulmonary hypertension

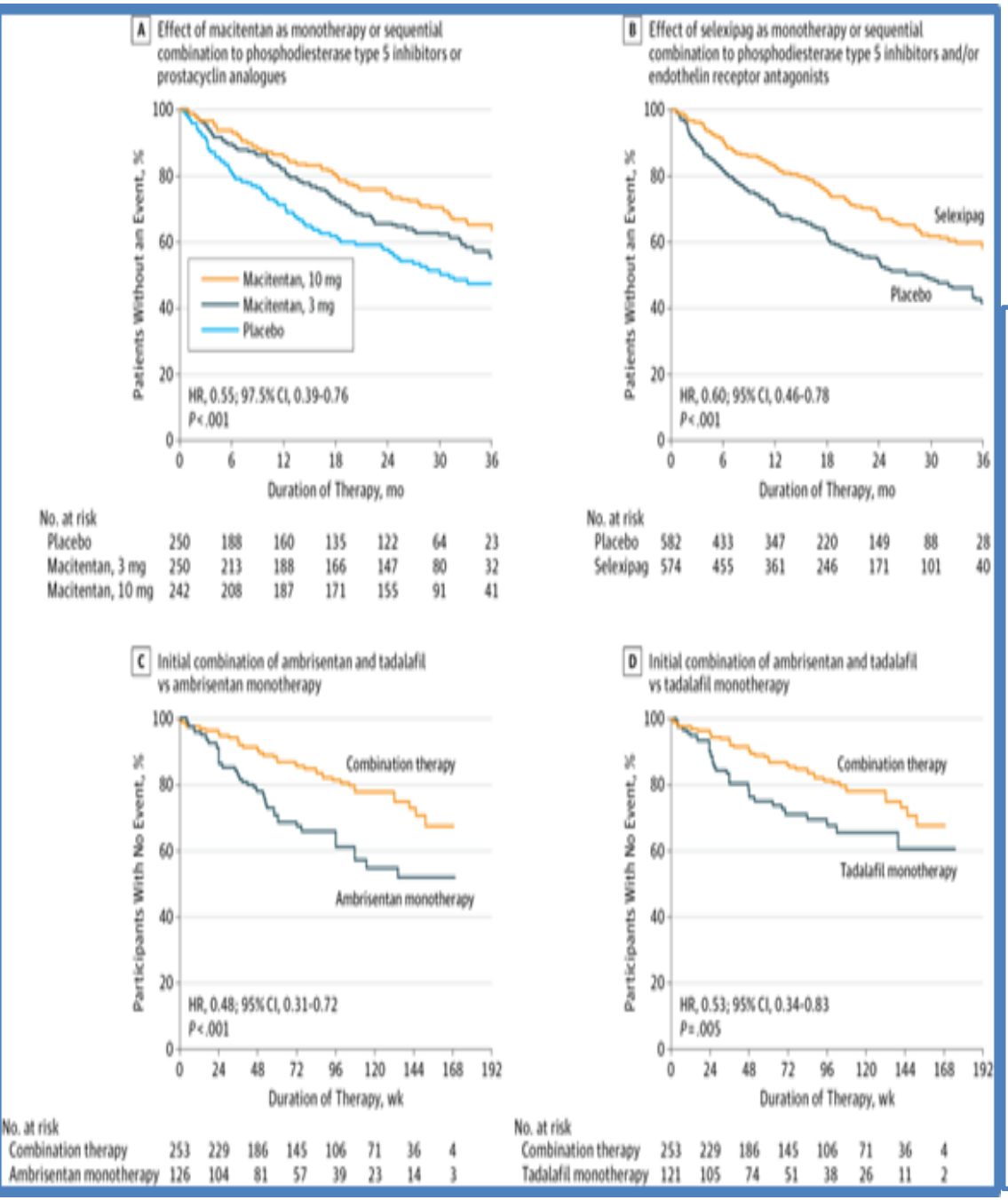






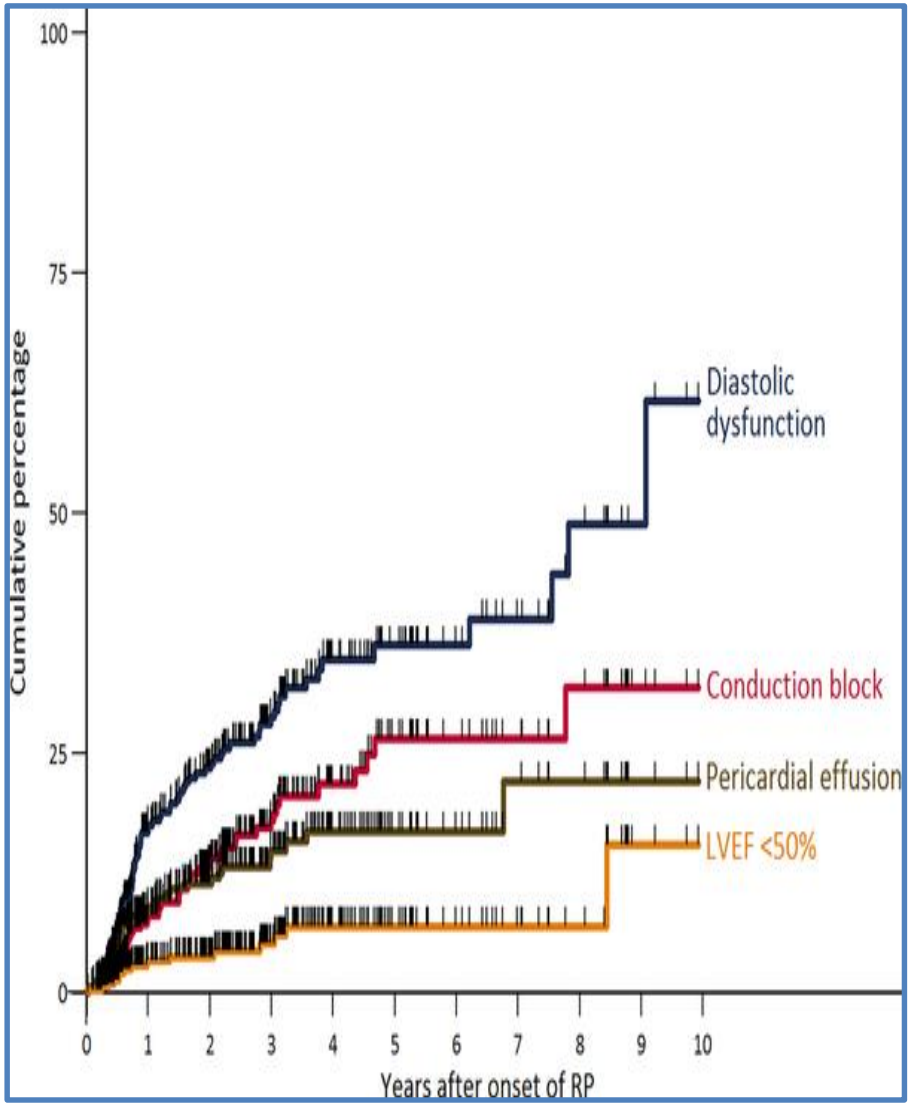
Launay D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. Eur Respir Rev. 2017 Sep

יתר לחץ דם ריאתי



- ***13 מחקרים "כפול-סמיות" קליניים ואנליזה לגבי מחלות רקמות חיבור כולל סקלרודרמה (A)***
  - **אנלוגים של פרוסטציקלין**
    - אינהלציות
    - עירוי תת עורי דרך משאבה
    - עירוי דרך הוריד – עירוי מרכזי דרך משאבה
    - טיפול פומי
  - **מעקבי קולטנים לאנדותלין**
  - **מעקבי פוספודיאסטרז**
  - **משפעל האנזים גואנילאט ציקלאז**
- **שילובי תרופות**
- **תופעות לוואי**

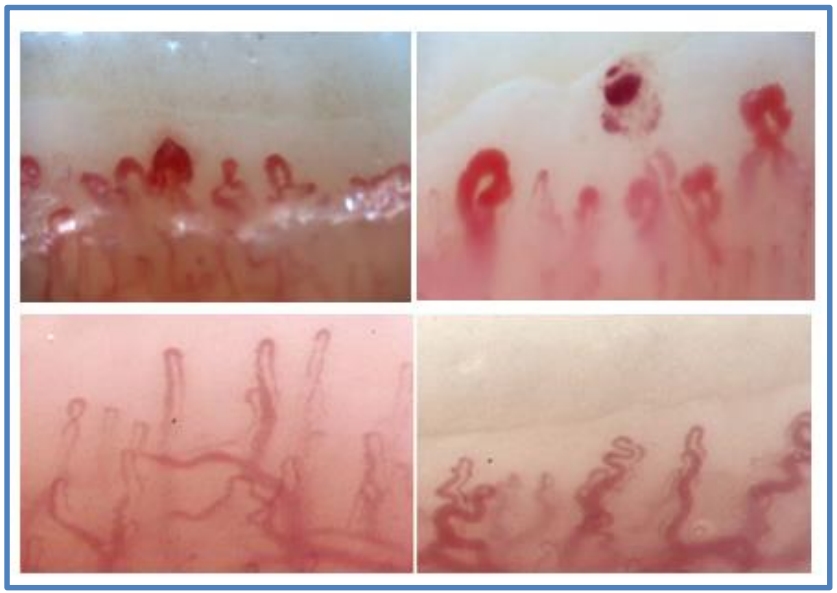
מעורבות לב



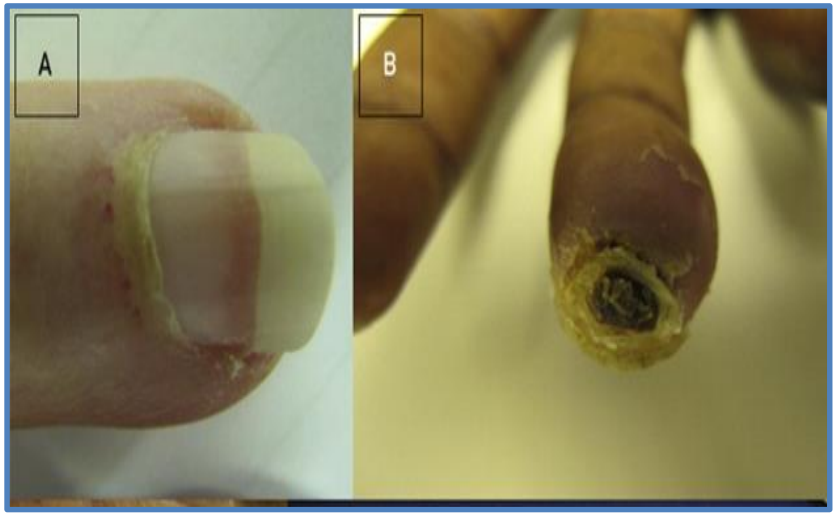
- גילוי מוקדם של מעורבות הלב
  - בדיקות שגרה
    - אקג
    - אקו לב
    - אקו לב במאמץ
    - הולטר אקג
  - **<u>שימוש בבדיקת טרופונין ו</u>BNP**
  - **<u>שימוש ב</u>MRI**
- טיפול סטנדרטי לאי ספיקת לב סיסטולית או דיאסטולית
- **טיפול במעורבות שריר הלב בדלקת**
  - **טיפול ביולוגי (מבטרה)**

- Jaeger VK, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. PLoS One. 2016 Oct
- Mavrogeni SI, et al. Cardiovascular magnetic resonance in systemic sclerosis: "Pearls and pitfalls". Semin Arthritis Rheum. 2017, Dec

תסמונת רינו וכיבים באצבעות



- ***4 מחקרים מבוקרים (A,B)***
- קריטריונים נוספים לאבחנה
- צוות רב מקצועי
- שימוש בחוסמי סידן ואילומדין
- טיפול בתרופות כמו סילדנפיל ובוסנטן
- טיפולים נוספים
  - ***הטרייה של פצעים***
  - ***שימוש במשחת ניפדיפין או של ניטרטים***
  - ***טיפול בתא לחץ***



- Dinsdale G, et al. The assessment of nailfold capillaries: comparison of dermoscopy and nailfold videocapillaroscopy. Rheumatology (Oxford). 2018 Jun
- Cutolo M, et al. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2017 Sep

תסמונת רינו, פרויקט VEDOSS

- הביטוי הנפוץ ביותר של סקלרודרמה
- **קריטריון לאבחנה של סקלרודרמה (2013)**
- **<u>הערכה מפורטת של חוויית החולה</u>**
- השלכות אפשריות על
  - חומרת המחלה
  - נטל הסימפטומים
  - השפעה של תסמונת רינו על:
    - תפקוד
    - עבודה
    - פעילות חברתית
    - אי שביעות רצון
    - דימוי גוף
    - איכות חיים

- Pauling JD, et al. The patient experience of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2018 Mar
- Pauling JD, et al. A multi-national qualitative research study exploring the patient experience of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017
- Minier Tet al; EUSTAR co-workers. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2014 Dec;
- Chora I, et al. Evidence for a Derangement of the Microvascular System in Patients with a Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis. J Rheumatol. 2017

Kowal-Bielecka O, et al; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017 Aug

מעורבות מערכת העיכול

- ***2 מחקרים קטנים על תרופות פרו-קינטיות (D,C)***
  - שימוש הכרחי בנוגדי חומצה בעיקר מעקבים של משאבת פרוטון PPI (אומפרדקס, לנטו, קונטרולוק, נקסיום)
  - שימוש בנוגדי חומצה 2H (גסטרו, זנטאג, גביסקון)
  - שימוש בתרופות לשיפור תנועה
  - שימוש באנטיביוטיקה לחולים עם מעורבות מעי
  - טיפול בTPN – הזנה דרך הוריד
  - טיפול במרפאות מתמקצעות בטיפול לבעיות של פי הטבעת

טיפול בIVIG

- **46 חולים מ -19 מרכזים צרפתים – הערכה רטרואקטיבית**

החוקרים מצאו שיפור משמעותי:

- כאב שרירים (74% לעומת 20%)
- חולשת שרירים (45% לעומת 21%)
- כאבים במפרקים (44% לעומת 19%)
- רמות אנזים שריר CPK (CK) - משמעותי
- רמת CRP – מדד דלקת - משמעותי

– מגמה לשיפור
  - מחלת ריפלוקס גסטרו-ושט (68% לעומת 53%)
  - תסמינים במעי (42% לעומת 27%)

– ירידה משמעותית במינון היומי של פרדניזון (13.0 ± 11.6 mg / day לעומת 8.9 ± 10.4 mg / day, p = 0.01).)

– דווח על שני מקרים של תופעות לוואי חמורות: פקקת ורידים עמוקים ומקרה של תסמונת אלרגיה

- **15 חולים מלונדון – עבודה פרוספקטיבית**

תוצאות דומות משמעותיות אחרי 2.5 שנות טיפול

– ירידה בחומרה של ריפלוקס

– ירידה במדד מעורבות מערכת העיכול (שאלון אוניברסיטת LA)

– שיפור במצב השרירים

– ירידה במדד רודנן MRSS מ21 עד 10 במשך שנה

- Sanges S, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. Autoimmun Rev. 2017
- Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2016 Jan

גורמים שונים

<u>עישון</u>

- החמרה בתסמונת רינו
- מחלת כלי דם פריפרית
- ירידה בתפקודי נשימה
- תגובה פחות טובה לתרופות
- *גורם שמזוהה עם אי הצלחה של טיפול בהשתלת מח העצם*

קלצינוזיס
חוסר ויטמין D

- 1300 חולי סקלרודרמה מקנדה- 23% קלצינוזיס
  - יותר כיבים, יותר איסכמיה, היעדרות נימים בקפילרוסקופיה
  - אוסטאופורוזיס
- לגבי טיפול
  - טיפול מוצלח בגלי הלם ב4 חולים עם 7 גושי קלצינוזיס
  - **תוספת של ויטמין D חיונית!!**
  - **בדיקת צפיפות העצם**
  - *ניקוי פצע מגושי קלצינוזיס*

- Giuggioli D, et al. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature. Clin Rheumatol. 2017 Mar
- Braun-Moscovici Y, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2008 Nov
- Blumhardt S, et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in calcinosis cutis associated with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep
- Valenzuela A, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. Semin Arthritis Rheum. 2016; Baron M, et al. Calcinosis is associated with digital ischaemia in systemic sclerosis-a longitudinal study. Rheumatology (Oxford). 2016 Dec

טלאנגיאקטזיה

- אחד הקריטריונים של אבחנת סקלרודרמה 2013
  - בקפילרוסקופיה
  - כיבים
  - דימום מקיבה " קיבה אבטיח"
  - יתר לחץ דם ריאתי
  - עישון

- Hurabielle C, et al. Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Jul
- Patterson KA, et al. Interpretation of an Extended Autoantibody Profile in a Well-Characterized Australian Systemic Sclerosis (Scleroderma) Cohort Using Principal Components Analysis. Arthritis Rheumatol. 2015 Dec

איכות חיים

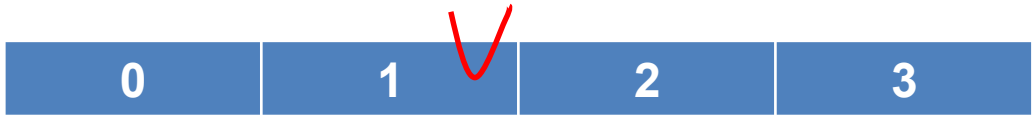
- ההשפעה העצומה של סקלרודרמה על איכות החיים (QOL-QUALITY OF LIFE)
- בתמיכת אגודות החולים וקבוצות המחקר הבינלאומיות, בוצע סקר גדול (1902 חולים עם סקלרודרמה מ -60 מדינות) - שאלון 36 SF
  - בריאות פיזית
  - בריאות הנפש
  - **במיוחד אצל חולים עם מחלה מפושטת**

איכות חיים, SF-36

תסמינים	מ1 עד 100
חיוניות	
הגבלה תפקודית	
כאב גופני	
תפיסות בריאות כלליות	
תפקוד פיזי	
תפקוד רגשי	
תפקוד חברתי	
בריאות נפשית	

איכות חיים, DI-HAQ, SHAQ

- **HAQ – הפרעה תפקודית**
  - 8 בתים של שאלות
    - 0 - אין בעיה לבצע
    - 1 - מעט קשה לבצע
    - 2 - קשה לבצע
    - 3 - לא ניתן לבצע



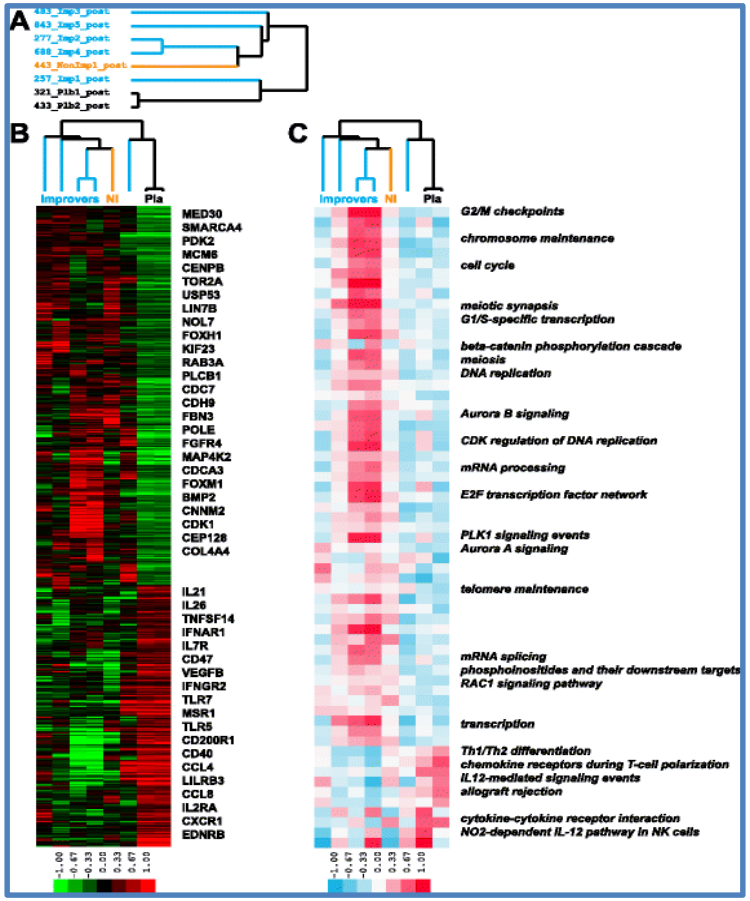
- **SHAQ = HAQ עם סמנים של סקלרודרמה**
- **מ1 עד 100 ממ**
  - תסמונת רינו
  - כיבים באצבעות
  - הערכה כללית של חומרת המחלה
  - חומרת כאבים
  - מעורבת ריאות
  - מעורבות עיכול

מה צפוי בקרוב

- **<u>במישור מדעי</u>**
  - מרקרים של מחלה, ניבוי תגובה לטיפול
- **<u>במישור הטיפולי</u>**
  - טיפול בפיברוזיס
    - טיפול במחלת עור מפושטת
    - מחלת ריאות
    - יתר לחץ דם ריאתי
    - מערכת העיכול

Chakravarty EF, et al. Gene expression changes reflect clinical response in a placebo-controlled randomized trial of abatacept in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2015 Jun

- שיפור במצב של העור לפי מדד רודנן (MRSS) אצל 7 חולים שקיבלו תרופת מחקר לעומת 3 שקיבלו פלצבו
- הטבה במדד הערכת המחלה על ידי המטופלים
- שינוי בביטוי הגנים האחראים על דלקת או פיברוזיס



Khanna D, et al. The American College of Rheumatology Provisional Composite Response Index for Clinical Trials in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2016 Feb

BASELINE CRISS DOMAINS

Domain	Mean ± SD (range)	
	JBT-101 n = 27	Placebo n = 15
Modified Rodnan skin score (0 – 51)	23.5 ± 10.4 (9 - 46)	26.2 ± 10.7 (8 - 47)
Physician global assessment (0-10)	4.6 ± 1.8 (2 - 10)	5.2 ± 2.1 (2 - 9)
Patient global assessment (0-10)	4.9 ± 2.3 (0 - 8)	4.9 ± 2.8 (0 - 9)
Health Assessment Questionnaire (0-3)	1.13 ± 0.80 (0 - 2.5)	1.51 ± 0.79 (0.1 - 2.6)
Forced vital capacity, % predicted	86.0 ± 13.4% (47.2 - 109.2%)	79.6 ± 10.3% (58.9 - 97.3%)

CORBUS PHARMACEUTICALS

Allanore Y, et al. Treatment of systemic sclerosis: is there any hope for the future? RMD Open. 2016 Jul

- Efficacy and Safety of riociguat in patients with systemic sclerosis
- Proof-of-concept trial of IVA337 in diffuse cutaneous systemic sclerosis (FASST)
- IVIG treatment in systemic sclerosis
- A study of the efficacy and safety of tocilizumab in participants with Systemic Sclerosis (SSc) (focuSSced)
- A Study of subcutaneous abatacept to treat diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (ASSET)
- IL1-TRAP, Rilonacept, in Systemic Sclerosis
- Cyclophosphamide systemic sclerosis-associated interstitial lung disease
- Rituximab versus cyclophosphamide in connective tissue disease-ILD (RECITAL)
- A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis
- Scleroderma treatment with autologous transplant (STAT) study
- Autologous stem cell SSc immune suppression trial (DIScl2011)
- Allogeneic hematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning for patients with severe Systemic Sclerosis
- Clinical trial of probiotics in Systemic Sclerosis associated gastrointestinal disease
- Gastroesophageal reflux treatment in scleroderma (GERD-SSc)
- Rituximab for treatment of Systemic Sclerosis-Associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH)
- Early treatment of borderline pulmonary arterial hypertension associated with Systemic Sclerosis (SSc-APAH) (EDITA)
- Zibotentan better renal scleroderma outcome study (ZEBRA)
- Safety, tolerability, efficacy, and pharmacokinetics of JBT-101 in systemic sclerosis (resunab: endocannabinoid-mimetic drug)
- Subcutaneous injection of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction into the fingers of patients with systemic sclerosis (scleradec2)

תודה על הקשבה!

(תמונה של אסנת יהודה, ז"ל)