

ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ ERE-EPEERE-SUPPORTED PROTOCOL

Πολυκεντρική μελέτη δημιουργίας αρχείων Ελλήνων ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, νεφρίτιδα συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, συστηματική σκληροδερμία & Νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet.

Πέτρος Π. Σφηκάκης, MD, PhD

(εκ μέρους της Ομάδας Εργασίας Αυτοάνοσων Νοσημάτων της ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ)

Εισαγωγή: Ο επιπολασμός των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων στον ελληνικό χώρο εκτιμάται σε 1.08%, είναι υψηλότερος στις γυναίκες και αυξάνει με την ηλικία.¹ Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν αύξηση του επιπολασμού αυτών των νοσημάτων κατά την τελευταία δεκαετία στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, πιθανώς λόγω βελτίωσης στη διάγνωση και την αντιμετώπισή τους.² Τα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα από την Ελλάδα είναι περιορισμένα. Σε δύο μελέτες από τη βορειοδυτική Ελλάδα η επίπτωση για μεν το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο ανήρχετο σε 1.90/100,000,³ για δε το συστηματικό σκληρόδερμα σε 1.10/100,000.⁴ Συχνότερη ηλικία εμφάνισης για το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο ήταν τα 30-49 έτη και για το συστηματικό σκληρόδερμα τα 45-64 έτη, η δε αναλογία γυναικών:ανδρών ήταν 7.4:1 και 8.9:1, αντίστοιχα.^{3,4} Για τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet η συχνότητα εκτιμάται σε 400/10,000⁵, ενώ για τη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα ο επιπολασμός ανέρχεται σε 0.035% στο σύνολο του πληθυσμού και σε 0.08% στα άτομα άνω των 50 ετών.¹ Για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα επιπολασμού ή επίπτωσης από την Ελλάδα. Τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα εμφανίζουν σημαντική ποικιλομορφία στις κλινικές τους εκδηλώσεις, χαρακτηρίζονται από ένα εκτενές φάσμα συννοσηροτήτων, η δε θεραπεία τους παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς ως προς το κόστος, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή:

1. των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, αντιφωσφολι-

πιδικό σύνδρομο, συστηματικό σκληρόδερμα και νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet στην Ελλάδα.

2. των κλινικών χαρακτηριστικών και του ανοσολογικού προφίλ αυτών των ασθενών, με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων για πιθανές κλινικοεργαστηριακές συσχετίσεις.
3. της εφαρμοζόμενης θεραπείας (ανοσοκατασταλτικά, κορτικοειδή, βιολογικοί παράγοντες, αντιπηκτικά), καθώς και πιθανών παρενεργειών από τη χρήση της.
4. των συνηθειών ζωής (κάπνισμα, αλκοόλ) και των συννοσηροτήτων των ασθενών (καρδιαγγειακά νοσήματα, περιφερική αγγειακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, κακοήθειες, οστεοπόρωση).
5. της επίπτωσης και του επιπολασμού λοιμώξεων (ιογενείς ηπατίτιδες).
6. της εμβολιαστικής κάλυψης έναντι πνευμονιόκοκου και εποχικής γρίπης στην περίπτωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Υλικό και μέθοδοι: Η μελέτη θα είναι διαμητρικού σχεδιασμού, πολυκεντρική. Σε αυτήν θα ενταχθούν ασθενείς:

α. με νεφρίτιδα του λύκου διαγνωσθείσα είτε επί τη βάση της βιοψίας νεφρού, είτε από την ανεύρεση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας που δεν ερμηνεύεται από άλλη αιτία, λευκωματουρίας $\geq 1\text{gr}/24\text{hr}$, αιματοουρίας και κυλίνδρων στα ούρα ασθενών με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο.

β. με συστηματικό σκληρόδερμα διαγνωσθέν βάσει των κριτηρίων ACR (1980)⁶ ή βάσει των κριτηρίων ACR-EULAR (2013).⁷

Λέξεις-Κλειδιά: Πολυκεντρική μελέτη, αγγειίτιδες, νεφρίτιδα του λύκου, συστηματική σκλήρυνση, Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet.

γ. με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο διαγνωσθέν βάσει των αναθεωρημένων διεθνών κριτηρίων του 2006 (International Consensus Classification Criteria for definite APS).⁸

δ. με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet διαγνωσθείσα βάσει των αναθεωρημένων διεθνών κριτηρίων (International Criteria for Behçet's Disease).⁹

ε. με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα βάσει των κριτηρίων του ACR (1990).¹⁰

Σε διάστημα ενός έτους θα καταγραφούν διαδοχικά όλοι οι ασθενείς με τις προαναφερθείσες διαγνώσεις που επισκέπτονται τα συμμετέχοντα κέντρα (πανεπιστημιακές κλινικές τριτοβάθμιων νοσοκομείων). Πριν την ένταξη στη μελέτη, κάθε ασθενής θα πρέπει να υπογράψει έντυπο πληροφοροποιημένης συγκατάθεσης. Η ανωνυμία των ασθενών που συμμετέχουν εξασφαλίζεται με την καταχώρηση των δεδομένων τους με τα αρχικά του ονοματεπώνυμού τους, τα οποία σε συνδυασμό με το έτος γέννησης και τον κωδικό του κέντρου παρακολούθησης θα σχηματίζουν ένα μοναδικό κωδικό ανά ασθενή. Η καταγραφή των δεδομένων θα γίνεται είτε με τη συμπλήρωση ενός προτυπωμένου εντύπου που θα αποστέλλεται στη γραμματεία της μελέτης, είτε με απευθείας εισαγωγή των στοιχείων σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων, που θα είναι προσβάσιμη μέσω ενός ασφαλούς διαδικτυακού τόπου. Στα κέντρα που θα συμμετάσχουν, θα αποσταλούν αναλυτικές οδηγίες σχετικά με τη συμπλήρωση των διάφορων πεδίων της φόρμας καταγραφής, ώστε να επιτευχθεί κατά το δυνατόν ομοιογένεια στη συλλογή των δεδομένων. Μετά πάροδο τριετίας υπάρχει πρόβλεψη να επαναληφθεί η καταγραφή των δεδομένων των ασθενών προκειμένου να εξαχθούν και προοπτικά συμπεράσματα από τη μελέτη. Για την ανάλυση των στοιχείων θα εφαρμοσθούν μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής.

Προσδοκώμενα αποτελέσματα: Η μελέτη που θα χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία σκοπεύει για πρώτη φορά στην Ελλάδα να συγκεντρώσει δεδομένα από ένα πολύ μεγάλο δείγμα ασθενών με νεφρίτιδα του λύκου, συστηματικό σκληρόδερμα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet, με την προοπτική να διευκρινίσει την επιδημιολογία και τις κλινικές εκφάνσεις των νοσημάτων αυτών στον ελληνικό χώρο, να καταγράψει τις εφαρμοζόμενες θεραπείες και το βαθμό συμμόρφωσής τους με τις διεθνείς και ελληνικές οδηγίες και να περιγράψει τις συχνότερες επιπλοκές και συννοσηρότητες των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: A cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003; 30: 1589–601.
- 2 Peschken C, Hitchon C. Rising prevalence of systemic autoimmune rheumatic disease: increased awareness, increased disease or increased survival? *Arthritis Res Ther* 2012; 14: A20.
- 3 Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003; 30: 731–5.
- 4 Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 714–20.
- 5 Konstantopoulos K, Kanta E, Papadopoulos V, et al. Mediterranean fever gene mutations in greek patients with Behçet's disease. *West Indian Med J* 2012; 61: 28–31.
- 6 Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581–90.
- 7 Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737–47.
- 8 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- 9 Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Crook%20JE>" Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schirmer%20M>" Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014; 28: 338–47.
- 10 Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122–8.

A multicenter epidemiological study of giant cell arteritis, lupus nephritis, anti-phospholipid antibody syndrome, systemic sclerosis, & Behcet's disease in Greece.

Petros P. Sfikakis, MD, PhD, on behalf of the ERE Systemic Autoimmune Diseases Study Group)

Introduction: Prevalence of systemic autoimmune diseases in Greece has been estimated as high as 1.08%. It is higher among women and rises with age.¹ Recent evidence from a north American study shows an increase in the prevalence of these conditions during the last fifteen years, possibly attributable to an improvement in their diagnosis and treatment². The relevant epidemiologic data from Greece is limited. In two studies from the northwestern part of the country, the incidence of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis was 1.90/100,000³ and 1.10/100,000,⁴ respectively. The peak age of onset was 30-49 years for systemic lupus erythematosus and 45-64 years for systemic sclerosis, while the female to male ratio was 7.4:1 and 8.9:1, respectively.^{3,4} The incidence of Behcet's disease is estimated to be nearly 400/10,000⁵. As far as giant cell arteritis is concerned, the prevalence amounts to 0.035% in the total population and 0.08% in the population above 50 years of age.¹ There are no epidemiologic data from Greece regarding antiphospholipid antibody syndrome. Systemic autoimmune diseases have a highly variable clinical presentation, they are characterized by a wide spectrum of comorbidities and their treatment is fraught with several limitations in terms of cost, safety and efficacy.

Aim of the present study is to record:

1. The demographics of patients with giant cell arteritis, lupus nephritis, anti-phospholipid antibody syndrome, systemic sclerosis and Behcet's disease in Greece.
2. The clinical characteristics and the serological profile of these patients with the intention of revealing possible clinico-laboratory correlations
3. The implemented treatment (immunosuppressives, corticosteroids, biologics, anticoagulants) and pos-

sible side effects from its use.

4. Lifestyle (smoking, alcohol) and patient comorbidities (cardiovascular diseases, peripheral vascular disease, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, malignancies, osteoporosis).
5. Incidence and prevalence of infections (viral hepatitis B and C).
6. Vaccination coverage against pneumococcus and influenza virus in patients with giant cell arteritis.

Materials and Methods: The study has a cross-sectional, multicenter design and will include patients with:
a. Lupus nephritis diagnosed either by renal biopsy or by the presence of renal function decline (not attributable to any other cause), proteinuria \geq 1gr/24hr, hematuria and casts in the urine of patients with systemic lupus erythematosus.
b. Systemic sclerosis according to the ACR (1980)⁶ or the ACR-EULAR (2013)⁷ criteria.
c. Antiphospholipid antibody syndrome, based on the revised International Consensus Classification Criteria for Definite APS (2006).⁸
d. Behcet's disease according to the revised International Criteria for Behcet's Disease⁹
e. Giant cell arteritis on the basis of the 1990 ACR criteria.¹⁰

For a period of one year, all patients seen in the participating centers (tertiary care university clinics) bearing one of the above diagnoses will be sequentially recorded. All participants are required to sign an informed consent form prior to enrollment. Patient anonymity will be ensured by replacing all patient identifiers by a unique code produced by the combination of patient initials, year of birth and center code. Patient data can be filled in using a simple registry form, available both in print and

Keywords: Epidemiological study, vasculitis, lupus nephritis, Behcet's Disease.

through a secure website. Detailed instructions on how to complete the forms will be sent to all participating centers in order to achieve the maximum level of homogeneity in data collection. Provision has been made for a repeat data recording after 3 years, in order to allow prospective follow up of the patients. Descriptive statistics methods will be applied for data analysis.

Anticipated benefits: The study, which will be funded by the Hellenic Rheumatology Society, for the first time aims to record data from a large number of Greek patients with giant cell arteritis, lupus nephritis, anti-phospholipid antibody syndrome, systemic sclerosis and Behçet's disease in the purpose of clarifying the epidemiology, clinical features, complications, comorbidities and treatment of these diseases.

REFERENCES

- 1 Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Kaskani E, Nikolia Z, Tavaniotou E, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: A cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003; 30: 1589–601.
- 2 Peschken C, Hitchon C. Rising prevalence of systemic autoimmune rheumatic disease: increased awareness, increased disease or increased survival? *Arthritis Res Ther* 2012; 14: A20.
- 3 Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003; 30: 731–5.
- 4 Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 714–20.
- 5 Konstantopoulos K, Kanta E, Papadopoulos V, Kaklamanis P, Hatzinikolaou M, Kalotychoy V, et al. Mediterranean fever gene mutations in greek patients with Behçet's disease. *West Indian Med J* 2012; 61: 28–31.
- 6 Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581–90.
- 7 Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737–47.
- 8 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- 9 Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schirmer%20M>" Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014; 28: 338–47.
- 10 Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122–8.