



11. EUROPEAN LUPUS MEETING DÜSSELDORF 21.-24. MARCH 2018

FORMAZIONE:

SCADENZA BANDO 20/1/2018

Sostegno economico a due giovani medici italiani per partecipare a:
11th EUROPEAN LUPUS MEETING | DÜSSELDORF 21-24 MARZO 2018 **Sono risultate vincitrici le dott.sse Canti Valentina di Milano e Piantoni Silvia di Brescia**

dott. Canti Valentina di Milano.....



Nata a Milano l'1 luglio 1983, si laurea in Medicina e Chirurgia nel luglio 2009 presso l' Università Vita-Salute San Raffaele di Milano con voto 110/110 e lode con una tesi sperimentale in lingua inglese dal titolo "Analisi dell'andamento della sindrome da anticorpi antifosfolipidi in gravidanza e ricerca di nuove specificità autoanticorpali". Mamma di due bambini.

Specializzata in Immunologia Clinica nel 2017 presso Università Vita-Salute San Raffaele di Milano con voto 70/70 e lode con una tesi sperimentale sulla coorte di pazienti lupici seguiti c/o la nostra Lupus

Clinic dal titolo "Anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies: not only thrombosis". Durante la scuola di specializzazione si è sempre occupata di problematiche ostetriche legate alle malattie autoimmunitarie presso l'ambulatorio di Immunopatologia della Gravidanza e alla gestione di pazienti con lupus presso la Lupus Clinic (Ospedale San Raffaele, Milano). Ha inoltre svolto un breve periodo formativo nel centro di Reumatologia Pediatrica dell' Ospedale Burlo Garofolo di Trieste per approfondire le problematiche reumatologiche ed autoinfiammatorie dell' infanzia.

Attualmente svolge un ruolo di consulente presso la Lupus Clinic, la clinica di Immunopatologia della Gravidanza e la clinica dedicata alle Vasculiti dei piccoli vasi (Ospedale San Raffaele, Milano).

Segue un progetto di ricerca dal titolo "Valutazione dell'incidenza e prevalenza degli anticorpi anti PS/PT valutati mediante metodiche ELISA nel sangue di pazienti con multipli fallimenti di impianti sottoposte a tecniche di fecondazione medicalmente assistita" presso il laboratorio di scienze riproduttive (Dibit, San Raffaele Milano). Dal 2010 svolge inoltre attività di ricerca clinica presso il laboratorio di Autoimmunità ed Infiammazione Vascolare diretto dal Professor Manfredi (Dibit, San Raffaele Milano). Partecipa inoltre come sub-investigatore a diversi trial clinici interventistici di fase II, III e IV con farmaci sperimentali, oltre a numerosi studi osservazionali. Autrice e coautrice di circa 20 lavori pubblicati su riviste internazionali.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

dott. Canti Valentina di Milano



Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies and cardiovascular risk in a SLE cohort of patients

Introduzione

Il lupus eritematoso sistemico è una patologia eterogenea che potenzialmente può coinvolgere qualunque organo. L'andamento clinico è altalenante, ma se l'infiammazione persistente può condurre a danno d'organo che a lungo termine aumenta la mortalità. Il danno precoce e la mortalità sono prevalentemente correlati alla malattia in sé, mentre il danno tardivo è soprattutto correlato alle terapie immunosoppressive, alle infezioni, ai tumori e al rischio cardiovascolare. Ad oggi la prognosi e la sopravvivenza dei pazienti con LES è notevolmente migliorata, ciò nonostante tali pazienti mantengono un aumentato rischio di complicanze potenzialmente letali: una delle cause principali di decesso è l'evento trombotico, in particolare l'ictus e l'infarto miocardico. Il rischio cardiovascolare dei pazienti con LES non è completamente spiegato dai classici fattori di rischio considerati nello score di Framingham e questa sottostima può condurre a un mancato trattamento. Petri et al hanno proposto un'equazione per il rischio cardiovascolare nei pazienti con LES che combini i parametri classici con l'attività di malattia. Altri score quali il GAPSS (Global AntiPhospholipid Syndrome Score) sono stati recentemente valutati.

Gli antifosfolipidi sono una famiglia di autoanticorpi che riconoscono direttamente o attraverso dei cofattori anionici i fosfolipidi e il loro ruolo negli eventi trombotici è ormai ben noto. In fase di studio è invece il loro potenziale coinvolgimento nelle complicanze cardiovascolari nei pazienti con LES.

Obiettivi

Studiare una particolare specificità degli anticorpi antifosfolipidi, gli anticorpi antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT), inclusi nel calcolo del GAPSS, nei pazienti col LES e valutarne il ruolo negli eventi trombotici e cardiovascolari.

Metodi

Abbiamo incluso nello studio 172 pazienti afferenti agli ambulatori di Reumatologia dell'Ospedale San Raffaele. 132 affetti da LES (111/132, 84% LES senza APS associato e 21/132, 16% con LES e APS secondario), 19 con sindrome da anticorpi antifosfolipidi primario e 21 controlli sani. Ogni paziente è stato prelevato e caratterizzato per la presenza degli anticorpi aPS/PT (IgG e IgM). Il test è stato eseguito con ELISA (by INOVA Diagnostic, Inc. San Diego, CA USA). Il cutoff per gli aPS/PT è stato stabilito a 30U/mL dalla casa produttrice.

Risultati

36/111 (32.4%) pazienti con LES senza APS, 15/21 (71.4%) APS secondari, 13/19 (68.4%) APS primari e 3/21 (14.3%) controlli sani sono risultati positive al test ELISA per la determinazione degli anticorpi aPS/PT.

La positività per aPS/PT nei pazienti con LES incide significativamente sul rischio cardiovascolare calcolato secondo lo score di Petri, indipendentemente dalla presenza di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi associata: Media \pm DS dello score secondo Petri in pazienti con aPS/PT+ =

20.8±18.1, e 23.8±22.5 (LES senza APS e LES con APS secondario rispettivamente) *versus* pazienti aPS/PT = 14.0±12.8 e 11.6±9.3 (LES senza APS e LES con APS secondario rispettivamente), $p<0.05$. Inoltre, lo score GAPSS risulta significativamente aumentato nei pazienti con APS (sia primaria che secondaria) rispetto ai pazienti lupici senza APS associate (12.1±5.7, 11.5±4.6 e 4.9±4.9 rispettivamente, $p<0.001$). Da ultimo uno score GAPSS >10 correla significativamente con l'occorrenza di complicanze ostetriche.

Conclusioni

I risultati di questo studio suggeriscono un ruolo centrale degli anticorpi aPS/PT nel predire il rischio di sviluppare eventi trombotici e/o cardiovascolari nei pazienti con LES. Questo potrebbe portare ad introdurre terapie profilattiche e ad un più stretto monitoraggio dei pazienti con rischio maggiore. Studi su coorti più ampie di pazienti potrebbero validare l'introduzione del dosaggio degli anticorpi aPS/PT nella pratica clinica.

RELAZIONE SULLA PARTECIPAZIONE AL CONGRESSO

dott. Canti Valentina di Milano

Grazie al generoso contributo del Gruppo LES Italiano ho avuto l'opportunità di partecipare all' 11th European Lupus Meeting, tenutosi in Dusseldorf dal 21 al 23 Marzo. E' stata un'occasione importante di arricchimento professionale poter ascoltare i massimi esperti nell'argomento e anche poter portare il mio contributo presentando l'esperienza della nostra Lupus Clinic con un progetto dal titolo "Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies and cardiovascular risk in a SLE cohort of patients".

Durante il congresso sono state affrontate diverse tematiche. Di particolare interesse per me è stata quella della **pianificazione familiare** nelle giovani donne affette da LES (e da sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, APS). La presenza di una triplice positività per i classici antifosfolipidi (anti-cardiolipina, anti-β2glicoproteina I e lupus like anticoagulant) e la persistenza della positività degli autoanticorpi sono fattori di rischio per un outcome sfavorevole di gravidanza. La presenza di antifosfolipidi non classici, quali gli anti-fosfatidilserina/protrombina o degli anticorpi contro il Dominio I della β2-GPI, sembrano anch'essi giocare un ruolo sull'esito ostetrico. E' stato presentato un lavoro di valutazione del rischio trombotico e ostetrico in pazienti con titolo medio-alto o titolo basso di antifosfolipidi e, curiosamente, non sono state riscontrate differenze significative, a dimostrazione del fatto che è bene trattare tali pazienti in modo aggressivo. Questo vale specialmente durante la gravidanza; durante i mesi della gestazione è importante impostare un trattamento adeguato, e ormai dimostrato ampiamente sicuro, così da permettere un buon outcome materno-fetale. Anche l'attività del complemento nelle sindromi da anticorpi antifosfolipidi primarie è in fase di valutazione. Una rara ma temibile complicanza dell'APS, la sindrome catastrofica da antifosfolipidi, unitamente alla porpora trombotica trombocitopenica, la sindrome emolico-uremica, l'ipertensione maligna e la preeclampsia, rientra nello spettro della microangiopatia trombotica associate ad APS, entità nosologica in rapida evoluzione e in continua fase di studio. Si è confermato, come ormai già consolidato, l'approccio terapeutico nelle gravidanze a rischio con terapia antiaggregante (bassa dose di acido acetilsalicilico) / anticoagulante (dosaggio profilattico di eparina a basso peso molecolare) e idrossiclorochina (assolutamente sicura anche in gravidanza, non solo nelle pazienti con LES ma anche in chi ha una



forma di APS primario perché riduce l'espressione del tissue factor, l'attività del complemento e il titolo autoanticorpale). La supplementazione con vitamina D è inoltre raccomandata. Nelle forme catastrofiche sono stati descritti casi trattati con successo con inibitori dell'attività del complemento quali l'eculizumab.

Altro argomento molto interessante oggetto di studi affrontato durante le sessioni del congresso è stato la ricerca di **marcatori di danno**: identificarli e agire precocemente su di essi permette una riduzione dell'accumulo di danno che si esprime come incidenza di morbilità e mortalità. Fattori di rischio di danno non modificabili sono l'età, la razza e il sesso maschile. La terapia steroidea cronica, l'ipertensione e la persistente attività di malattia favoriscono l'accumulo del danno (valutato mediante SDI, SLICC Damage Index). L'uso di antimalarici e della *targeted therapies* sembrano invece prevenirne l'accumulo. E' stato inoltre presentato uno studio in cui venivano misurate le placche carotidee o l'ispessimento intimale: tali parametri correlano con il rischio cardiovascolare a 10 anni.

Nella sessione sui **biomarcatori** è stato ampiamente discusso il ruolo dell'interferone sulle manifestazioni del LES mostrando una stretta correlazione tra attività interferonica e attività di malattia lupica. Il rischio di flare renale, manifestazioni neuropsichiatriche, coinvolgimento cutaneo, presenza di febbre, anemia e leucopenia correlano con un'alta attività interferonica.

Un'intera sessione congressuale è stata dedicata alle **terapie**: un follow-up di pazienti in trattamento con belimumab ormai da diversi anni ha dato risultati molto soddisfacenti. L'esperienza col rituximab (terapia non approvata per il LES ma di ampio utilizzo in casi selezionati) si è confermata molto interessante. Il ruolo cruciale dell'interferone nella patogenesi del LES fa sì che gli inibitori dell'interferon alfa siano molto promettenti. Terapie di supporto, quali la vitamina D, non vanno dimenticate nei pazienti con LES. E' stata presentata una casistica di pazienti con LES + evento trombotico: bassi valori di vitamina D aumentano il rischio di trombosi, anche dopo normalizzazione del LLAC o negativizzazione degli antifosfolipidi. Da ultimo, nuovi farmaci con diversi target molecolari, già in uso in altre patologie immuno-reumatologiche, sono stati studiati anche in coorti selezionate di pazienti con LES: è stato presentato uno studio di fase II con ustekinumab, inibitore dell'interleuchina 12/23, promettente in pazienti con LES attivo. Infine è stato presentato un update sull'uso dei DOACs (rivaroxaban, dabigatran e apixaban): in uno studio che includeva 56 pazienti con APS (60% con APS secondario a LES) sono stati osservati 6 (10.7%) nuovi eventi trombotici e 2 (3.6%) sanguinamenti gravi nel periodo di follow-up. L'indicazione a tali farmaci rimane quindi *under debate*.

Oltre a tali tematiche cruciali molti lavori su piccoli coorti di pazienti e case report sono stati discussi nelle sessioni degli E-poster, favorendo il dibattito interdisciplinare.

Torno a casa arricchita da questa esperienza internazionale e volenterosa di continuare a studiare e seguire i nostri pazienti con LES!

dott. Piantoni Silvia di Brescia.....



Nata a Brescia il 08/08/1985, si è laureata presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli studi di Brescia il 20/10/2010 discutendo una tesi intitolata: "I livelli di vitamina D nella Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi" riportando una valutazione finale di 110/110 con Lode. Da giugno 2011 lavora come medico presso l'U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia diretta dalla Prof.ssa Tincani dove ha conseguito il titolo di specialista in Reumatologia in data 16/06/2016, discutendo la sua tesi presso l'Università degli studi di Pavia. La tesi di specializzazione, intitolata "Analisi delle sottopopolazioni T- e B- cellulari e variazioni immunofenotipiche dopo terapia anti-BLyS in una coorte di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico", aveva come oggetto il risultato dell'analisi di campioni di sangue periferico di una coorte di pazienti con Lupus

Eritematoso Sistemico sottoposti a terapia con belimumab. Il progetto di ricerca si inseriva nell'ambito del Dottorato in Scienze Biomediche e Medicina Traslazionale che la dottoressa sta frequentando presso l'Università degli Studi di Brescia. La dottoressa ha sempre partecipato attivamente agli ambulatori di follow-up dei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico e ha visto nascere e crescere l'eccellenza della Lupus Clinic di Brescia.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

dott. Piantoni Silvia di Brescia

I livelli basali di baff o april sono predittori indipendenti della risposta sledai dopo 12 mesi di terapia con belimumab in pazienti con lupus eritematoso sistemico refrattario.



Silvia Piantoni^{1,2}, Laura Andreoli¹, Torsten Lowin³, Rajesh Kumar¹, Francesca Regola¹, Paolo Airò¹, Franco Franceschini¹, Angela Tincani¹, Georg Pongratz³.

(1) Reumatologia e immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia, Italia;

(2) Dipartimento di Medicina molecolare e Traslazionale, Università di Brescia, Brescia, Italia;

(3) Dipartimento di Reumatologia, Ospedale universitario di Düsseldorf, Düsseldorf, Germania.

Il farmaco belimumab, un anticorpo monoclonale anti-BlyS (B lymphocyte stimulator), viene usato nel trattamento del lupus eritematoso sistemico (LES) refrattario. I trial clinici hanno dimostrato che i pazienti con LES con positività agli anticorpi anti-dsDNA e livelli ridotti di complemento sono i soggetti che meglio rispondono al trattamento. Il nostro studio aveva come scopo quello di esplorare ulteriori fattori predittivi di risposta al farmaco in un'esperienza post-marketing in una coorte di pazienti trattati consecutivamente con il farmaco in un singolo centro. Ventuno pazienti (2 uomini e 19 donne con un'età mediana di 38 anni) che ricevevano belimumab endovenoso ad una dose standard (10 mg/kg ai giorni 0-15-30 e poi dopo 4 settimane) sono stati sottoposti ad un prelievo di sangue venoso periferico prima dell'inizio della terapia e ogni sei mesi. L'attività di malattia veniva calcolata con lo SLEDAI score. Alcuni biomarcatori correlati all'attività dei linfociti B (BAFF, APRIL, sBCMA, sCD40L, sTACI, TWEAK) sono stati testati con metodica ELISA. Lo SLEDAI score mediano al basale era di 6, i livelli di anti-dsDNA erano di 26 UI/ml, e i livelli di complemento

C3 e C4 erano di 72 e 9 mg/dL, rispettivamente. Con e senza la correzione di differenti variabili (età, livelli di globuli bianchi totali e livelli di proteina C reattiva), i livelli sierici di BAFF e APRIL misurati all'inizio della terapia erano i predittori più potenti della riduzione relativa dello SLEDAI dopo 12 mesi di trattamento. Dunque, i livelli sierici basali di BAFF e APRIL potrebbero essere considerati come marcatori utili per predire la risposta al trattamento in pazienti con LES refrattario, candidabili alla terapia con belimumab.



RELAZIONE SULLA PARTECIPAZIONE AL CONGRESSO

dott. Piantoni Silvia di Brescia

Per prima cosa vorrei ringraziare l'Associazione per avermi permesso di partecipare a questo congresso internazionale. Come tutti gli eventi su un unico tema non c'erano molte sessioni in parallelo e io credo che questo aiuti a focalizzare l'attenzione su ogni aspetto con una grande partecipazione generale. È stato un importante evento formativo per me e uno stimolo per continuare a lavorare per la cura del lupus eritematoso sistemico.

La maggior parte delle sessioni era dedicata alle nuove scoperte sull'eziopatogenesi della malattia e sui nuovi target terapeutici. È stato fatto un punto della situazione sui trial clinici effettuati negli ultimi anni e una panoramica sulle nuove promettenti terapie biologiche. Una parte centrale del congresso è stata dedicata al tema della gravidanza e al follow-up dei bambini nati da pazienti lupiche. Il fatto di creare delle realtà multidisciplinari in cui reumatologo, ginecologo e pediatra possano incontrarsi nella gestione delle pazienti risulta essere l'arma vincente per il benessere delle madri e dei loro bambini. Su questo tema, la nostra realtà bresciana è sempre un esempio per tutti.

Ora le novità dal congresso. Una nuova modalità di presentare i temi è stata quella delle sessioni "fishbowl and open chair" durante le quali quattro "discussants" coordinati da un moderatore affrontavano temi molto critici e discussi nell'ambito della gestione terapeutica dei pazienti con lupus eritematoso sistemico. Il punto di forza di queste sessioni era la possibilità per ciascuno degli auditori di sedersi al centro della sala al fine di dare il proprio punto di vista sulla discussione e di arricchirla con spunti personali. Si trattava di sessioni raccolte che favorivano la partecipazione di ciascuno. Durante queste sessioni è emerso anche il punto di vista del paziente. Infatti, alcuni rappresentanti dell'associazione europea dei malati, intervenivano per lasciare il loro commento. Questo ha aiutato a capire la percezione del paziente in merito alle nuove scoperte e prospettive che dobbiamo augurarci possano migliorare la qualità della cura a 360 gradi.

Un altro aspetto innovativo del congresso è stata la presentazione di ogni poster all'interno di sessioni dedicate. Dunque, a piccoli gruppi divisi per tematiche, ciascun poster veniva presentato. I pochi minuti di presentazione erano seguiti da un'attiva discussione favorita dal fatto che i partecipanti a ciascun gruppo avevano un'"expertise" specifica sul tema affrontato.

Da ultimo, il congresso di Düsseldorf mi ha permesso di incontrare di persona un gruppo di reumatologi che hanno collaborato con noi in un progetto che coinvolgeva i pazienti lupici della nostra unità operativa. Il gruppo tedesco ci ha aiutato nel dosaggio di alcuni fattori nel sangue periferico e ci ha aiutato con l'analisi dei dati raccolti longitudinalmente in una coorte di pazienti con lupus eritematoso sistemico sottoposti a terapia con belimumab. Incontrarci di persona ha permesso di concludere parte del lavoro svolto e di pianificare ulteriori studi insieme.

Dunque, posso dire che ogni obiettivo che mi ero posta, cioè aggiornamento e pianificazione di nuovi studi, è stato raggiunto grazie al Vostro contributo.

Permettetemi di ringraziarvi ancora.