



4<sup>ο</sup> ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

# Θεραπεία εξωνεφρικού ΣΕΛ



Αντώνης Φανουριάκης

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»  
Μονάδα Ρευματολογίας, Δ' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Αττικών

17/12/2022



# Ερωτήματα στη θεραπεία του εξωνεφρικού ΣΕΛ

- Βασικές αρχές της θεραπείας του ΣΕΛ
- Ποιος πρέπει να είναι ο στόχος της θεραπείας;
- Πώς επιλέγουμε την κατάλληλη θεραπεία σε περιπτώσεις εξωνεφρικού ΣΕΛ;
- Υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι ένα φάρμακο είναι καλύτερο από άλλο για συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις;
- Να διακόπτονται ή όχι τα κορτικοειδή;
- Τα βιολογικά φάρμακα είναι καλύτερο να χορηγούνται νωρίς ή αργά;

# Ερωτήματα στη θεραπεία του εξωνεφρικού ΣΕΛ

Recommendation	LoE	GoR	LoA mean (SD)
<b>1.1</b> Treatment in SLE should aim at <b>remission or low disease activity</b> and prevention of flares in all organs, maintained with the lowest possible dose of glucocorticoids.	2b	B	10.0 (0)

EULAR 2019  
recs for SLE

Προσέγγιση **treat-to-target**

# Υφεση και χαμηλή ενεργότητα νόσου στον ΣΕΛ

## DORIS

### Υφεση (DORIS 2021)<sup>2a</sup>

Clinical SLEDAI = 0

PGA score < 0.5 (0-3)

Antimalarials and GC ≤ 5 mg/day

Irrespective of serology

## LLDAS

### Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)<sup>3b</sup>

SLEDAI-2K score ≤ 4<sup>c</sup>

No new features of SLE disease activity (according to SLEDAI-2K) compared with the previous assessment

PGA (scale 0–3) score ≤ 1

Antimalarials and GC ≤ 7.5 mg/day


Well-tolerated standard maintenance doses of immunosuppressive drugs and approved biological agents

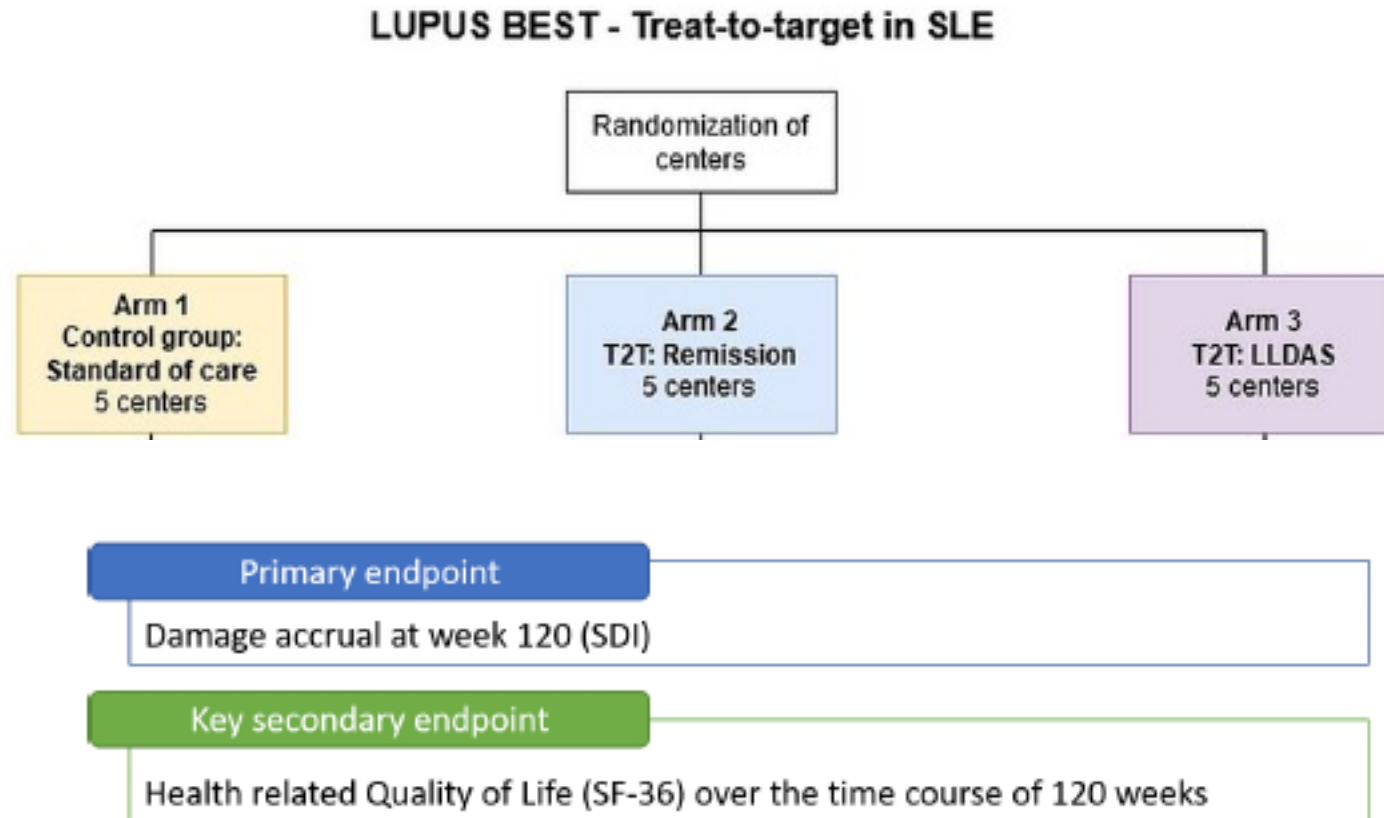
<sup>a</sup> The patient may be on antimalarials and/or stable immunosuppressives including biologics;

<sup>b</sup> LLDAS has been defined here, but there are other proposed definitions of low disease activity;

<sup>c</sup> With no activity in major organ systems (including renal, central nervous system, cardiopulmonary, vasculitis and fever) and no haemolytic anaemia or gastrointestinal activity.

# LUPUS-BEST – treat-to-target in systemic lupus erythematosus: study protocol for a three-armed cluster-randomised trial

Johanna Mucke <sup>1</sup> Oliver Kuss,<sup>2,3</sup> Ralph Brinks,<sup>1,4</sup> Sabine Schanze,<sup>5</sup> Matthias Schneider<sup>1</sup>

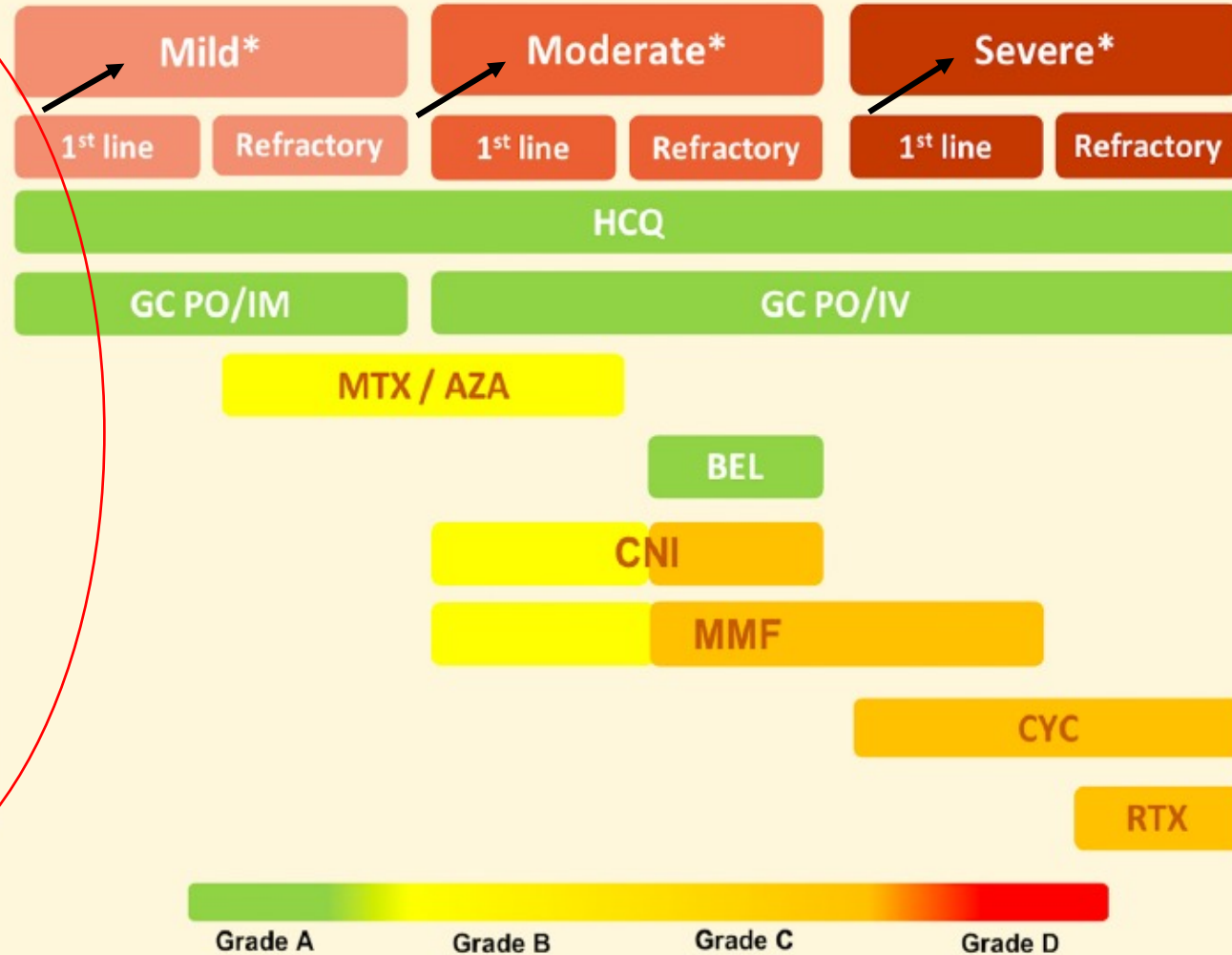


# Treatment of non-renal Systemic Lupus Erythematosus

## Adjunct:

Sun protection  
Vaccinations  
Exercise  
No smoking  
Body weight  
Blood pressure  
Lipids  
Glucose

Antiplatelets  
anti-coagulants  
(in aPL- positive patients)



## Target

### Remission

SLEDAI = 0  
HCQ  
No GC

*or*

### Low disease activity

SLEDAI ≤ 4  
HCQ  
Pre ≤ 7.5 mg/d  
Immunosuppressives  
(in stable doses and well-tolerated)

**Mild:** constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤9% BSA/PLTs 50-100 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; SLEDAI≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation

**Moderate:** RA-like arthritis/ rash 9-18% BSA/cutaneous vasculitis ≤18% BSA; PLTs 20-50x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>/serositis; SLEDAI 7-12; ≥2 BILAG B manifestations

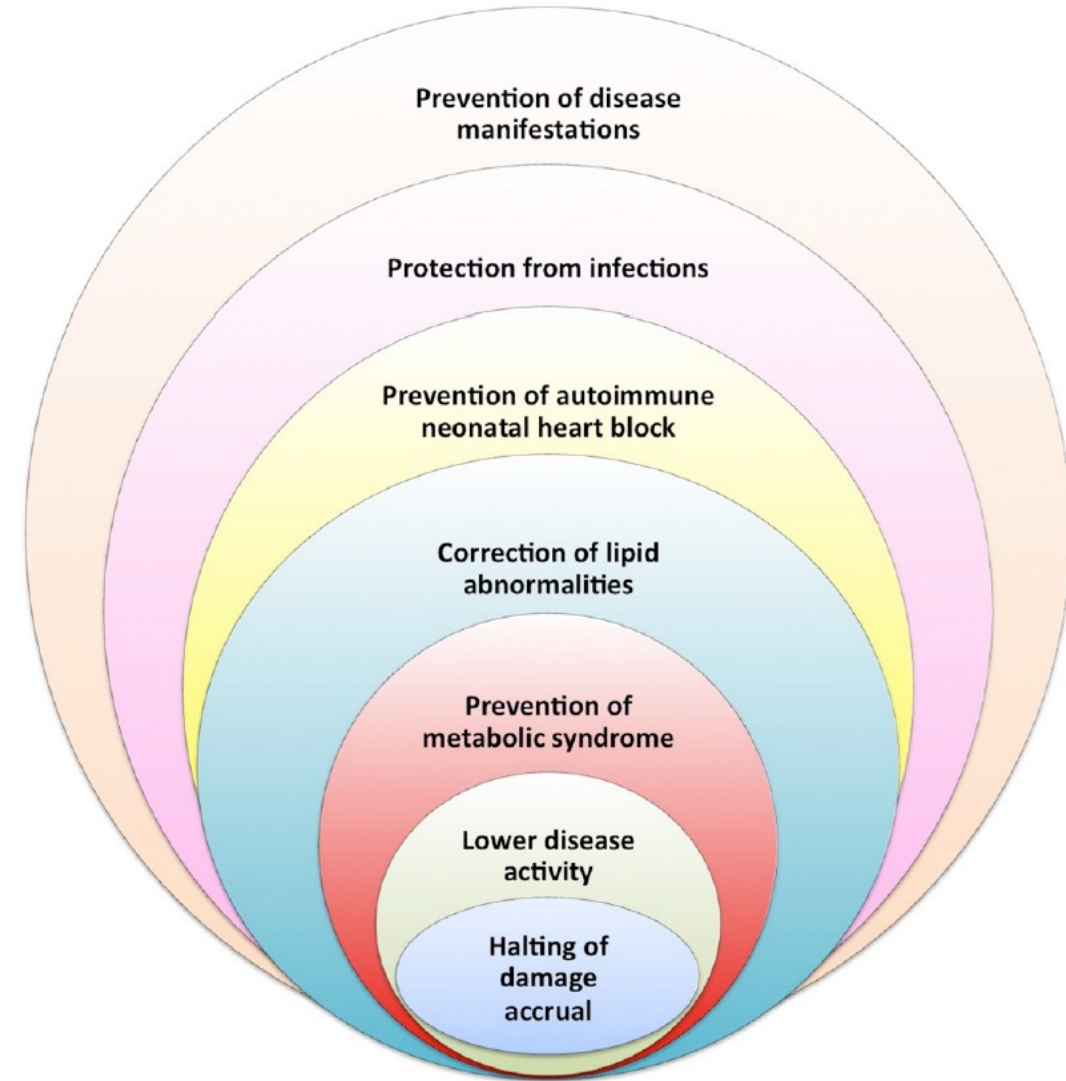
**Severe:** major organ threatening disease (cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis; thrombocytopenia with platelets <20x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome; SLEDAI>12; ≥1 BILAG A manifestations

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον εξωνεφρικό ΣΕΛ

# Ανθελονοσιακά (1)

- Υδροξυχλωροκίνη (HCQ)

- Απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ εφ'όρου ζωής
- **Δόση: 5 mg/kg/ημέρα**
- **Δε χρειάζεται έλεγχος για επίπεδα G6PD**
- Screening για οφθαλμική τοξικότητα
  - baseline (βυθοσκόπηση)
  - αν κφ, στα 5 έτη (OCT)
  - μετά τα 5 έτη, κάθε έτος
  - Risk factors: επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, πάθηση ωχράς κηλίδας, ηλικία, ταμοξιφένη
- 10-20% θα διακόψουν λόγω παρενεργειών (εξάνθημα, ΓΕ)
- Το κάπνισμα επηρεάζει τη δραστηριότητα της!





## Ανθελονοσιακά (2)

- **Χλωροκίνη**

- Πολύ ισχυρότερη, αλλά και πιο τοξική από την HCQ
- **Ανθεκτική δερματική νόσος**
- 500 mg/ημέρα για 1-2 μήνες, κατόπιν αλλαγή σε HCQ ή 125-250 mg/ημέρα

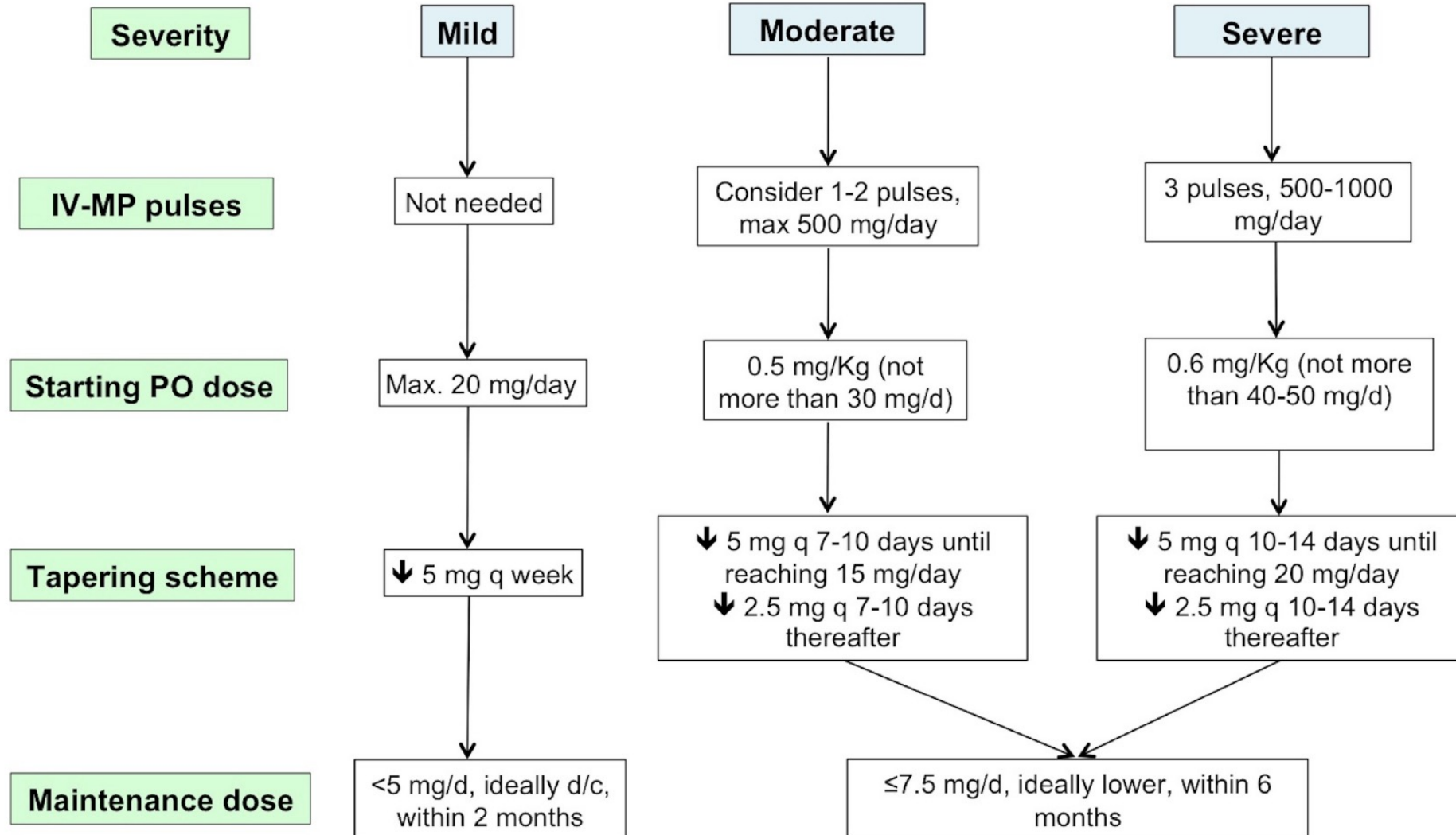
- **Κινακρίνη (μεπακρίνη)**

- Για ασθενείς με οφθαλμική αντένδειξη ή δυσανεξία σε χλωροκίνες
- 25-100 mg/ημέρα
- Μπορεί να συνδυαστεί με χλωροκίνες
- Χρήζει τακτικού εργαστηριακού ελέγχου (μυελοτοξικότητα)

# Κορτικοειδή

- Συνήθως αναγκαία στις περιπτώσεις μέτριου και σοβαρού ΣΕΛ, ή και σε ηπιότερες περιπτώσεις ως bridging θεραπεία μέχρι να δράσει η υδροξυχλωροκίνη
- Tapering σε καθημερινή δόση 5-7.5 mg/ημέρα εντός 3-6 μηνών
  - Πρώιμη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (συνθετικών ή βιολογικών)
  - Χρήση ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης
    - 1-3 ημέρες
    - 250-1000 mg/ώση

# Ένας προτεινόμενος αλγόριθμος για τη χρήση των κορτικοειδών στον ΣΕΛ



# Μπορούν να διακοπούν τα κορτικοειδή στον ΣΕΛ

CORTICOLUP study

Κλινικά αδρανής ΣΕΛ για  
ένα έτος  
(124 ασθενείς)

Διακοπή low-  
dose GC\* (63  
ασθενείς)

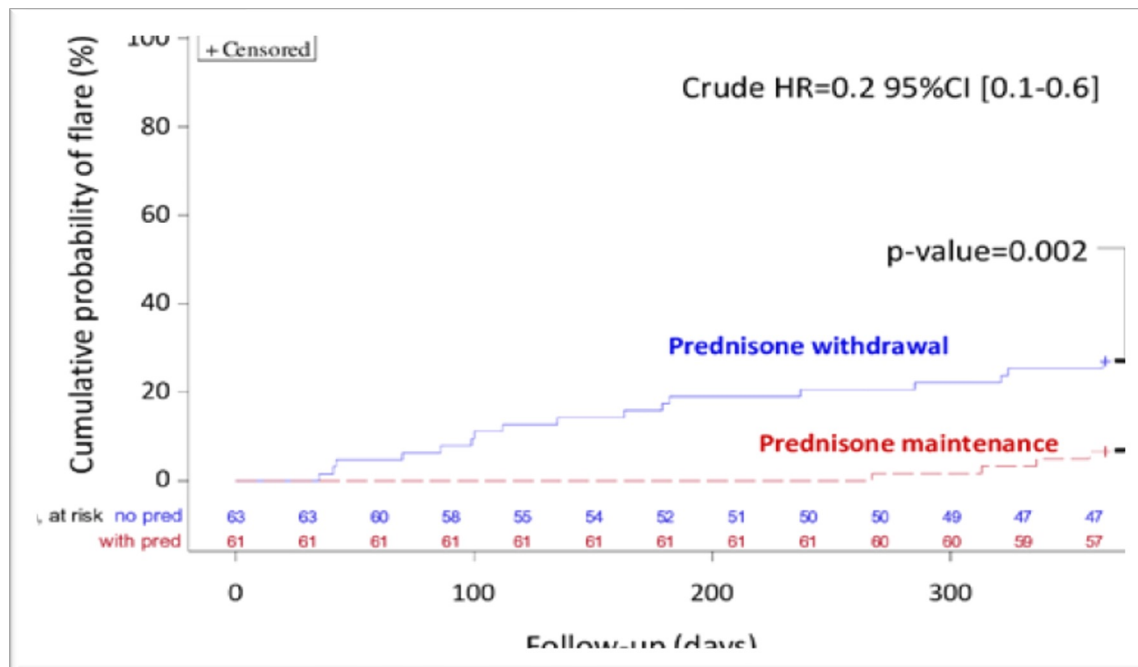
• Καταγραφή εξάρσεων

SELENA-SLEDAI Flare Index για 52w

Συνέχιση low-  
dose GC (61  
ασθενείς)

• Καταγραφή εξάρσεων

- "Απότομη" διακοπή της Pz από τα 5 mg/d στα 0 (ασυνήθης στην κλινική πράξη)
- Απουσία blinding
- Κανένας ασθενής δε λάμβανε belimumab (αποτελεσματική GC-sparing δράση)!



# Αζαθειοπρίνη (ΑΖΑ)

- Αναστολέας σύνθεσης πουρινών - Μειώνει τον αριθμό Β- και Τ-κυττάρων και τη σύνθεση ανοσοσφαιρινών
- Όχι τόσο αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία, αλλά ως GC-sparing μειώνει τον αριθμό των εξάρσεων
- **Δόση: Έναρξη με 50 mg/ημέρα και τιτλοποίηση σε 150 mg/ημέρα ή 3 mg/kg/ημέρα**
- **~10% δε θα την ανεχθούν λόγω έλλειψης στο ένζυμο TPMT: μυελοτοξικότητα, εξάνθημα, πυρετός, ναυτία**
- Start low, go slow με συχνό έλεγχο γενικής αίματος
- **Ασφαλής σε κύηση!**
- **Όχι συγχορήγηση με αλλοπουρινόλη**

# Mycophenolate mofetil/Μυκοφαινολικό οξύ (MMF/MPA)

- Το MMF προφάρμακο του MPA – αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό Β- και Τ-λεμφοκυττάρων
  - Κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, για νεφρίτιδα λύκου
    - Όχι 1<sup>η</sup> επιλογή για δερματική νόσο, ιδίως χρόνια
  - Δόση: 500-3000 mg/ημέρα, αλλά **στους περισσότερους 1500-2000 mg/ημέρα**
  - **Πιο γρήγορη δράση από άλλα ανοσοκατασταλτικά: Πρώτες 2-4 εβδομάδες**
  - Γαστρεντερικές επιπλοκές σε 10-30%
- \* Το MMF έχει δείξει ανωτερότητα έναντι της AZA σε τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη

# Κυκλοσπορίνη και αναστολείς καλσινευρίνης

## Κυκλοσπορίνη A (CsA)

- Κυρίως απενεργοποιεί τα T-κύτταρα, αλλά και την παραγωγή autoabs από B-κύτταρα
- **Τυπική δόση: 100-200 mg/ημέρα**
  - Στις δόσεις αυτές (<3 mg/kg/ημέρα), δε χρειάζεται μέτρηση επιπέδων στον ορό
- Πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
- Κοινές ΑΕ: ΓΕ, υπερτρίχωση, υπερπλασία ούλων, χολόσταση
  - **ΑΥ:** Ως και 20%: Μείωση δόσης ή αντιυπερτασική θεραπεία
  - **Νεφροξικότητα:** Αναστρέψιμη με μείωση δόσης ή διακοπή – Αποφυγή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία
- **Tacrolimus (TAC):** 10-100 πιο δραστικό από CsA, αλλά σχεδόν αποκλειστικά χρήση σε νεφρίτιδα

# Κυκλοφωσφαμίδη

- Αλκυλιωτικός παράγοντας - **Το πιο ισχυρό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο στον ΣΕΛ**
- 20% αποβάλλεται με τα ούρα – 80% μεταβολίζεται στο ήπαρ
- **Τυπικά IV**
  - Χαμηλή δόση: Euro-Lupus 500 mg/2 εβδομάδες x 6 (σύνολο 3 gr)
  - Υψηλή δόση: 750 mg/m<sup>2</sup> /μήνα x 6-7
  - Πολύ σπάνια PO: 25-100 mg/ ημέρα
- Νεφρίτιδα, ΝΨΣΕΛ, άλλες organ-threatening εκδηλώσεις
- Ενυδάτωση, αντιεμετικά, mesna βελτιώνουν την ανοχή του ασθενούς
- **Μηνιαία χορήγηση LHRH ανάλογου μειώνει τον κίνδυνο πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας**
- **Μακροχρόνια χορήγηση αυξάνει τον κίνδυνο για Ca κύστης ή γυναικολογικές δυσπλασίες**



# Ερωτήματα στη θεραπεία του εξωνεφρικού ΣΕΛ

- Πώς επιλέγουμε την κατάλληλη θεραπεία σε περιπτώσεις εξωνεφρικού ΣΕΛ;
  1. Προεξάρχουσα(-ες) κλινική εκδήλωση(-εις)
  2. Βαρύτητα συγκεκριμένης κλινικής εκδήλωσης
    - Ήπια – Μέτρια – Σοβαρή/Απειλητική για όργανο ή τη ζωή

## **ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ (SEVERITY STRATIFICATION)**

1. Επιθυμία εγκυμοσύνης/Οικογενειακός προγραμματισμός
2. Πρόσβαση σε φάρμακα
3. Κόστος

# Επιλογή ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου (EULAR 2019)

## 2.3 Immunosuppressive therapies

Recommendation	LoE	GoR	LoA Mean (SD)
<b>2.3.1</b> In patients not responding to HCQ (alone or in combination with glucocorticoids) or patients unable to reduce glucocorticoids below doses acceptable for chronic use, addition of immunomodulating/immunosuppressive agents such as  methotrexate  azathioprine  or mycophenolate should be considered.	1b 2b 2a	B B B	9.85 (0.48)
<b>2.3.3</b> Cyclophosphamide can be used for severe organ- or life-threatening SLE as well as “rescue” therapy in patients not responding to other immunosuppressive agents.	2b	C	9.90 (0.30)

*LoE: Level of agreement; GoR: Grading of recommendation; LoA: Level of agreement*

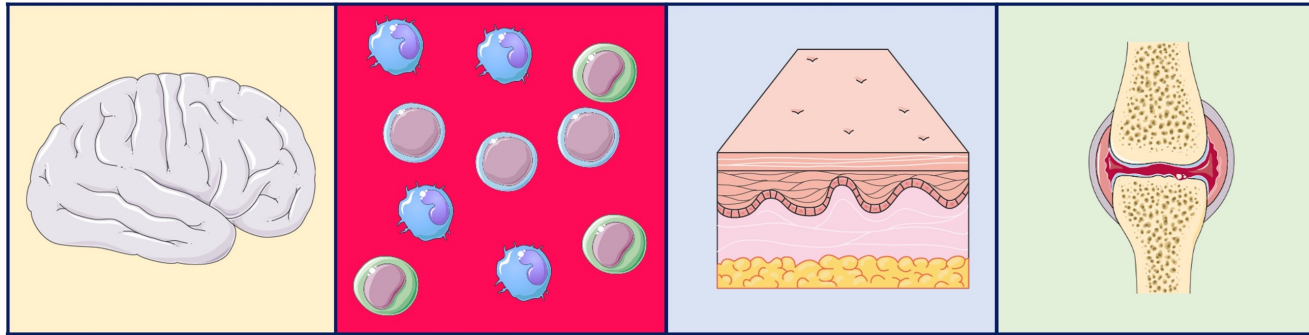
**Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για την ανωτερότητα ενός φαρμάκου από τα άλλα σε συγκεκριμένες εξωνεφρικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ**

**NPSLE**

**Cytopenias**

**Skin**

**Musculoskeletal**



**HCQ**

**Glucocorticoids PO/IV**

<b>CYC</b>	<b>IVIG<sup>2</sup></b>	<b>Topical agents</b>	<b>MTX</b>
<b>AZA</b>	<b>AZA</b>	<b>MTX</b>	<b>BEL</b>
<b>MMF</b>	<b>MMF</b>	<b>AZA/CsA</b>	<b>RTX<sup>1</sup></b>
<b>RTX<sup>1</sup></b>	<b>CsA</b>	<b>BEL</b>	<b>Anifrolumab<sup>3</sup></b>
<b>IVIG</b>	<b>RTX<sup>1</sup></b>	<b>MMF</b>	
	<b>CYC</b>	<b>Dapsone Thalidomide</b>	
		<b>Anifrolumab<sup>3</sup></b>	
		<b>RTX<sup>1</sup></b>	

**All circumstances**

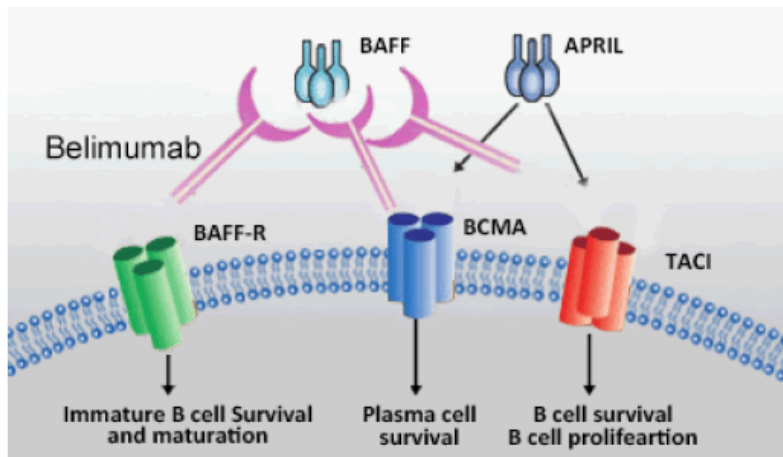
**First-line  
Induction**

**Second-line  
Maintenance**

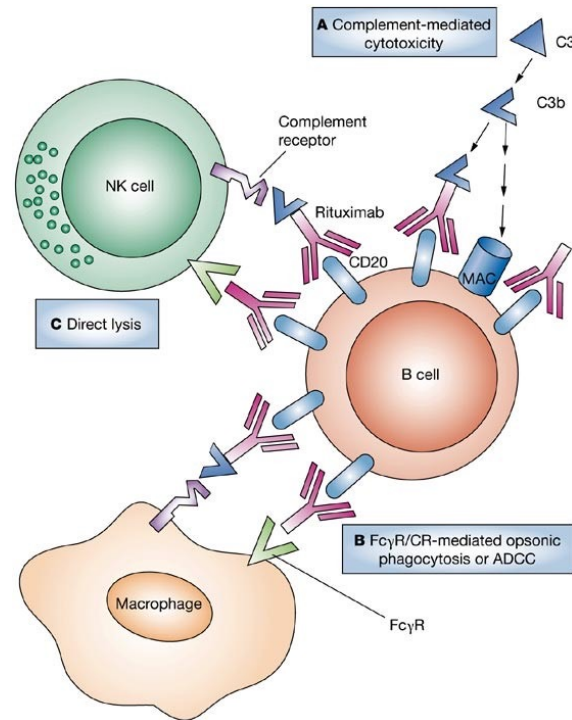
**Refractory  
disease**

# Βιολογικά φάρμακα στον ΣΕΛ

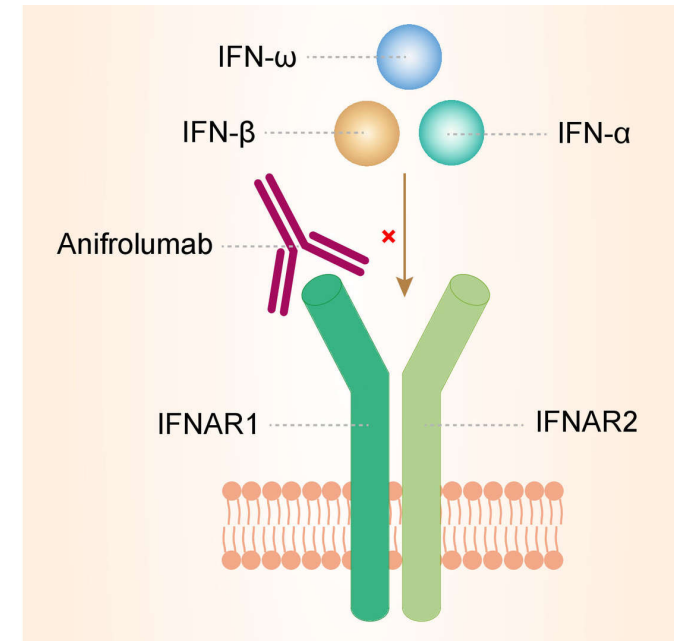
## Belimumab (anti-BAFF)



## Rituximab (anti-CD20)



## Anifrolumab (anti-IFNR)



# Σχόλια για τα βιολογικά φάρμακα στον ΣΛΕ

## Belimumab

- Πολύ αποτελεσματικό GC-sparing
- Συνήθως (αλλά όχι απαραίτητα) μετά από αποτυχία σε  $\geq 1$  συμβατικό ανοσοκατασταλτικό (**EULAR 2019**)
- Βελτιώνει την κόπωση
- Υφέρπουσα (smoldering) νόσος, χωρίς μία μείζονα εκδήλωση
- Ορολογική ενεργότητα
- Όχι σε RA-αρθρίτιδα

## Rituximab

- Off-label, άρα αναγκαστικά όχι 1<sup>ης</sup> γραμμής
- Έντονη αρθρίτιδα/RA-like
- Αυτοάνοσες πενίες (AIHA, ITP)
- NPSLE
- Θεραπεία «διάσωσης» σε organ-threatening επιπλοκές

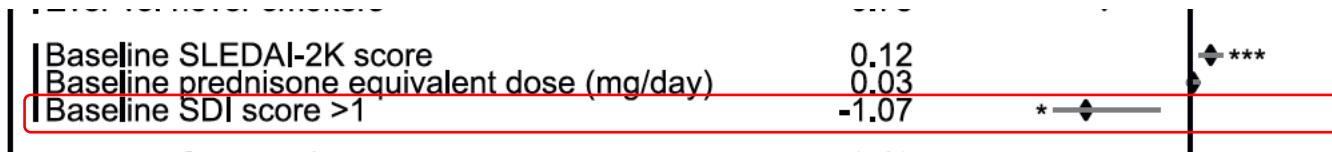
## Anifrolumab

- Προς το παρόν, κυρίως δεδομένα από κλινικές δοκιμές
- Πολύ αποτελεσματικό σε δερματική συμμετοχή
- Αυτοάνοσες πενίες (AIHA, ITP)
- NPSLE
- Θεραπεία «διάσωσης» σε organ-threatening επιπλοκές

# Belimumab νωρίς ή αργότερα;

Υπάρχουν στοιχεία ότι η **μικρότερη διάρκεια νόσου** και η **απουσία προϋπάρχουσας βλάβης (SDI>0)** αυξάνουν την πιθανότητα κλινικής απάντησης στο belimumab

Σουηδική μελέτη (n=58)



Parodis I, et al. Autoimmun Rev 2017;16:343-351

Ιταλική πολυκεντρική μελέτη (n=466)

**Table 2.** Independent predictors of SRI-4 response in SLE patients\*

Baseline variable	SRI-4 response at 6 months (n = 192 assessed)		SRI-4 response at 12 months (n = 193 assessed)		SRI-4 response at 24 months (n = 122 assessed)	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
SLEDAI-2K score of $\geq 10$	3.14 (2.033–4.860)	<0.001	3.48 (2.004–6.025)	<0.001	4.25 (2.018–8.940)	<0.001
SLE duration of $\leq 2$ years	1.94 (1.078–3.473)	0.027	1.59 (0.732–3.433)	0.242	3.79 (1.039–13.52)	0.044
SDI score of 0	–	–	1.74 (1.036–2.923)	0.036	–	–
Musculoskeletal involvement	1.48 (0.868–2.512)	0.151	1.98 (1.146–3.406)	0.014	1.43 (0.671–3.056)	0.35
Skin involvement	0.42 (0.250–0.689)	0.001	–	–	–	–
Current smoker status	–	–	–	–	–	–

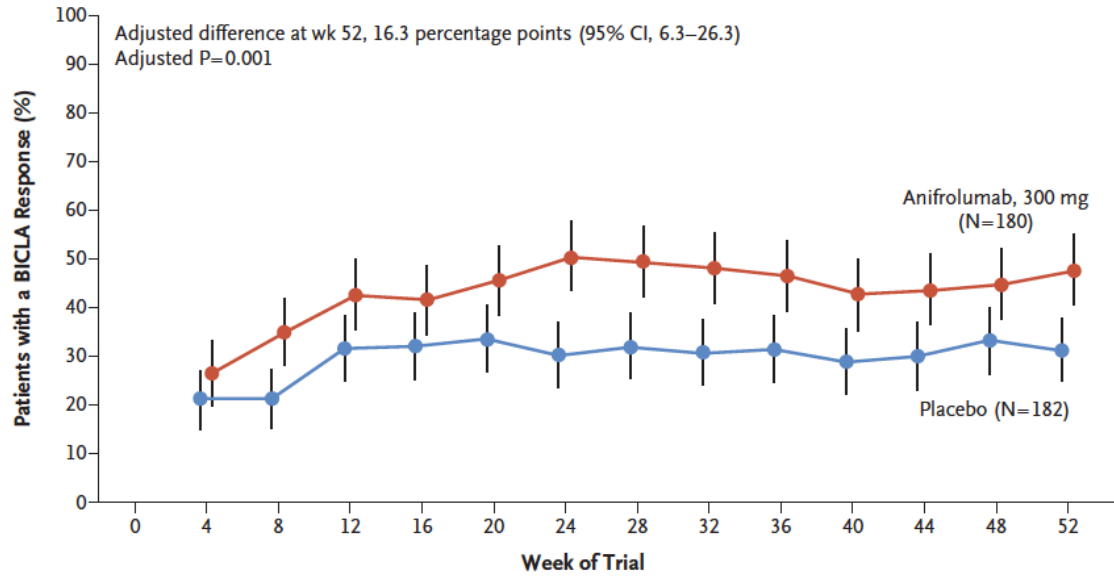
Gatto M, et al. Arthritis Rheumatol 2020

ORIGINAL ARTICLE

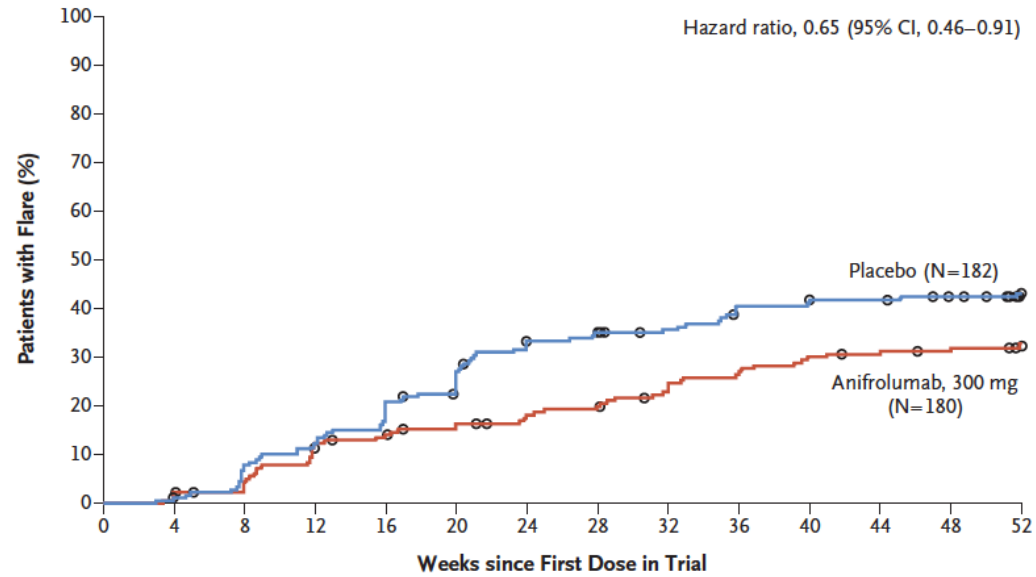
## Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus

E.F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka, I.N. Bruce, A.D. Askanase, C. Richez, S.-C. Bae, P.Z. Brohawn, L. Pineda, A. Berglind, and R. Tummala, for the TULIP-2 Trial Investigators\*

### A BICLA Responses over Time



### B Time to First Flare



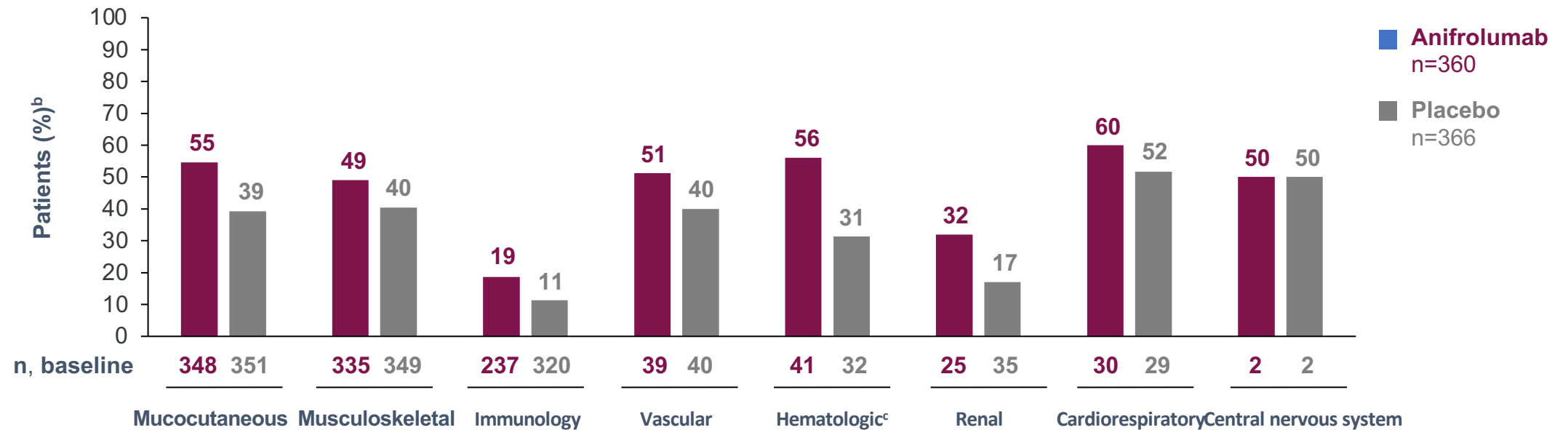
**No. at Risk**

Placebo	182	181	167	159	149	137	120	113	107	98	97	95	91	77
Anifrolumab, 300 mg	180	179	175	158	153	147	141	138	130	124	118	116	114	103

Figure 2. BICLA Responses over Time and Time to First Flare.

# Συνολικά δεδομένα ανά σύστημα στις 52 εβδομάδες

## SLEDAI-2K 'Responders' by Organ Domain<sup>a</sup>



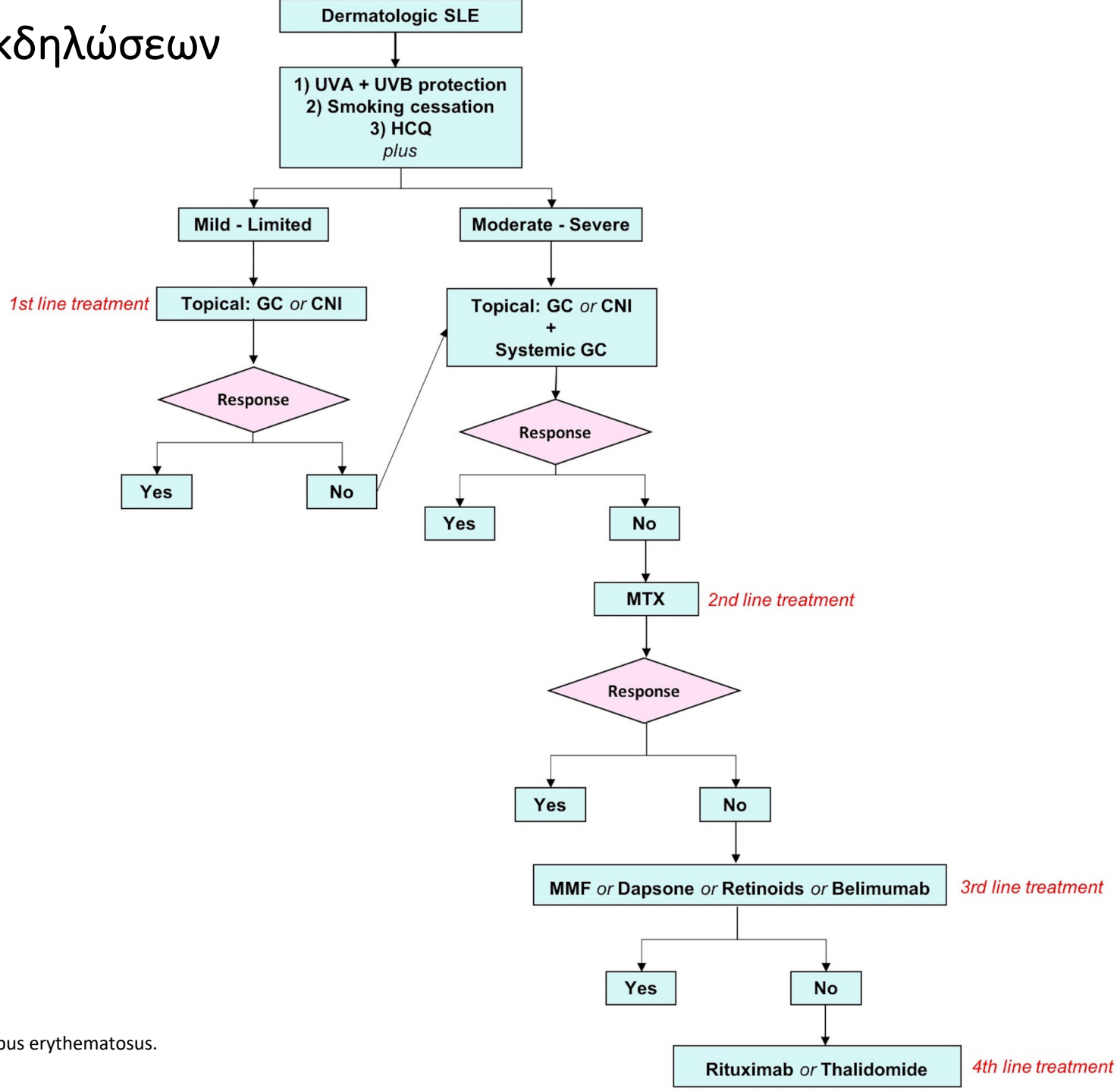
Mucocutaneous and musculoskeletal scores improved more with anifrolumab than placebo



# Θεραπεία δερματικών εκδηλώσεων στον ΣΕΛ

## Επιλογές

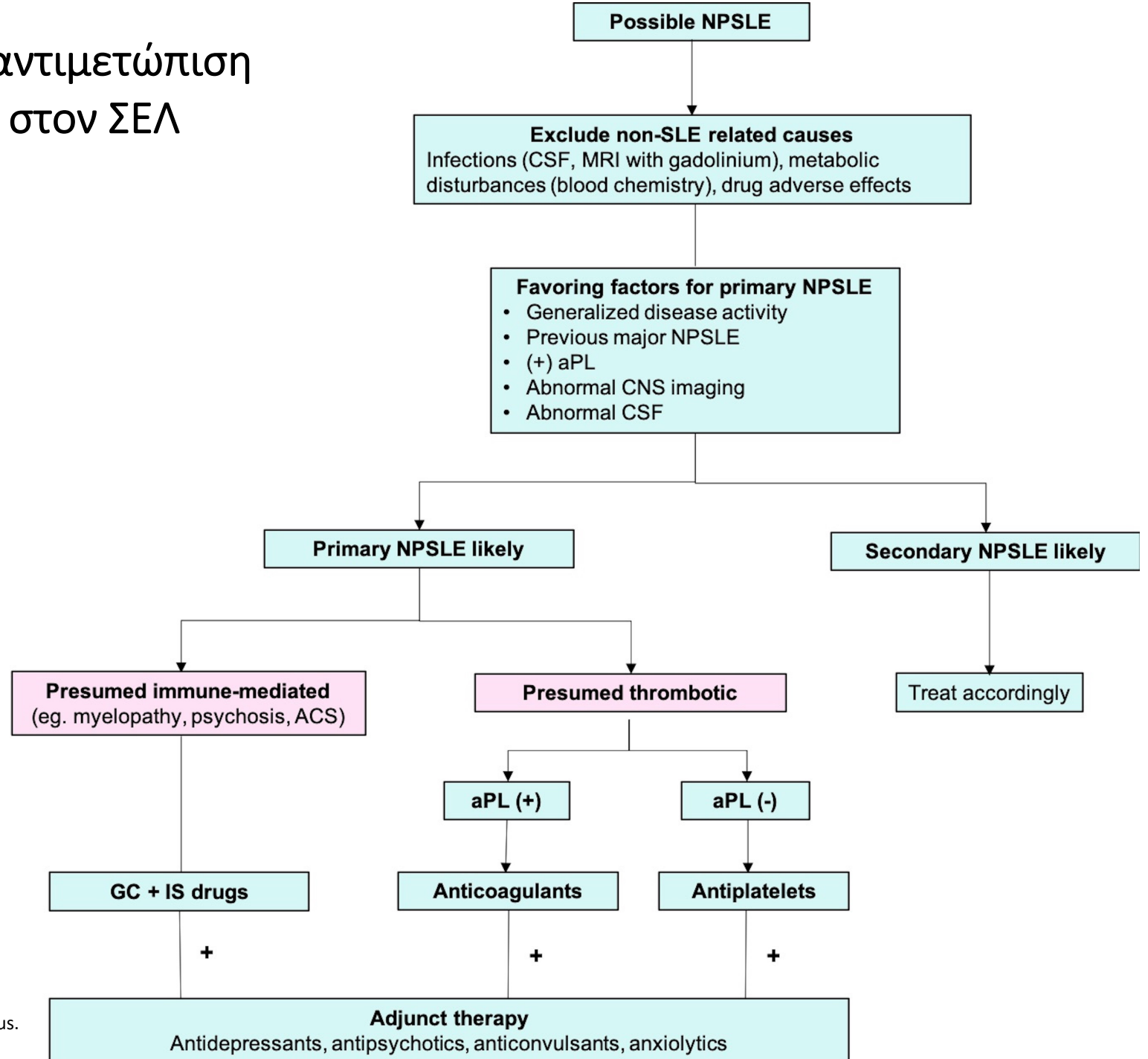
1. MTX
2. Anifrolumab
3. CsA
4. Belimumab
5. MMF
6. Θαλιδομίδη (*last resort*)



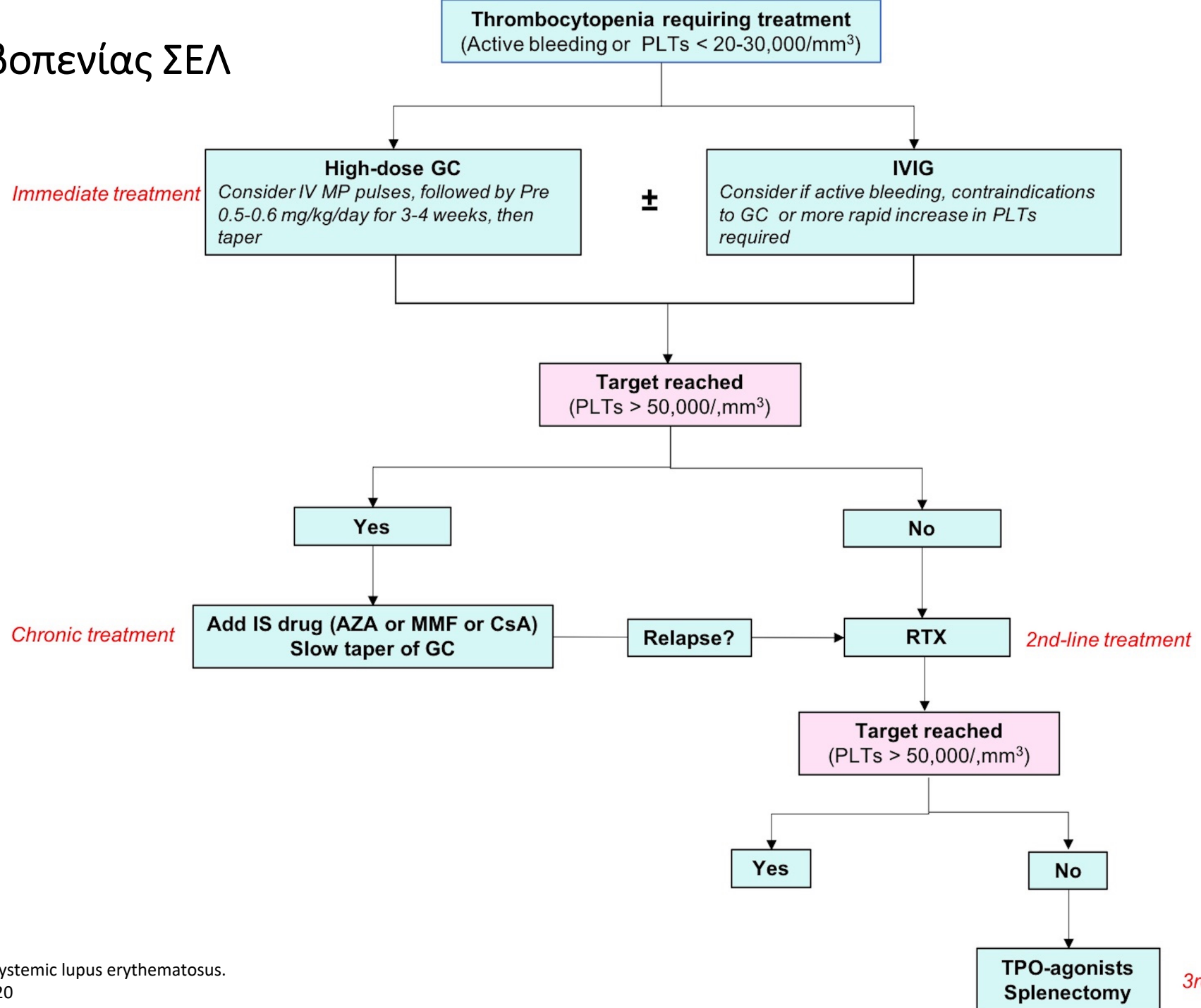
# Προσέγγιση και αντιμετώπιση ΝΨ εκδηλώσεων στον ΣΕΛ

## Επιλογές

1. **CYC**
2. **MMF**
3. **RTX** (*non-responding*)



# Θεραπεία θρομβοπενίας ΣΕΛ



## Επιλογές

1. AZA (GC-sparing)
2. MMF (GC-sparing)
3. CsA (GC-sparing)
4. RTX (non-responding)

# Θεραπευτική στρατηγική στη θεραπεία του ΣΕΛ

