



Παρουσίαση κλινικών περιπτώσεων:

«Πώς μία στοχευμένη θεραπεία μπορεί να τροποποιήσει την πορεία της νόσου στο Λύκο»



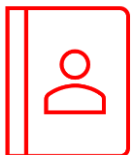
Δημήτρης Τσερώνης
Ρευματολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης
Δ ΠΠΚ, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Σύγκρουση συμφερόντων

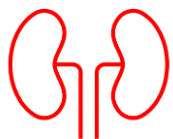
Παρούσα παρουσίαση :Τιμητική αμοιβή από GSK για την συγκεκριμένη ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
UCB,Janssen, Lilly, AEnorasis, Genesis-Pharma, Pfizer, Abbvie,
Mylan, Novartis, Amgen , GSK,

Κλινικές περιπτώσεις



I. Ασθενής υπό υδροξυχλωροκίνη και δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης $>10\text{mg}$ ημερησίως για τον έλεγχο των συμπτωμάτων



II. Ασθενής με Λύκο και Νεφρική Προσβολή

Κλινική περίπτωση # 1

- **2017** - 37 ετών ♀ παραπέμπεται από ΠΘ

- αρθραλγίες , άκρων χειρών με ΠΔ- 30 min , από έτους
- κακουχία , αδυναμία , κόπωση , δέκατα το τελευταίο 6μηνο (flu-like)

- **Ατομικό ιστορικό**

- ελεύθερο ατομικό ιστορικό
- BMI : 28 , καπνίστρια (20 pack/years)
- νοσηλεύτρια , έγγαμη με 1 παιδί



Διαγνωστική προσέγγιση

- **Κλινική εκτίμηση:**

- συμμετρική φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα
- malar rash , livedo reticularis,
- περιστασιακά άφθες, Raynaud(+/-), τριχόπτωση



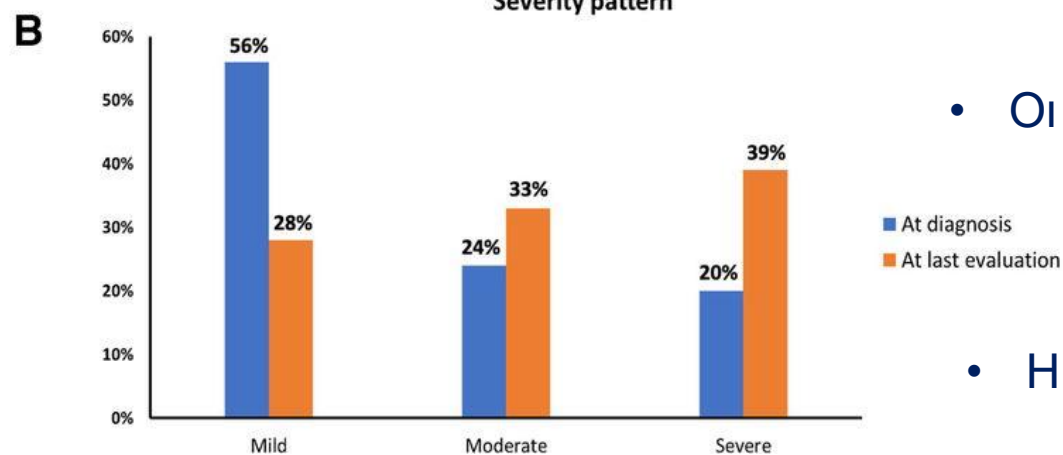
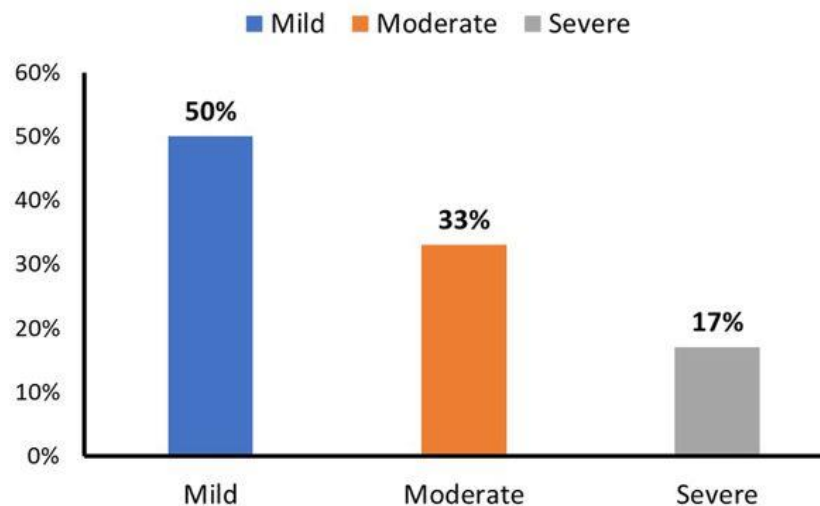
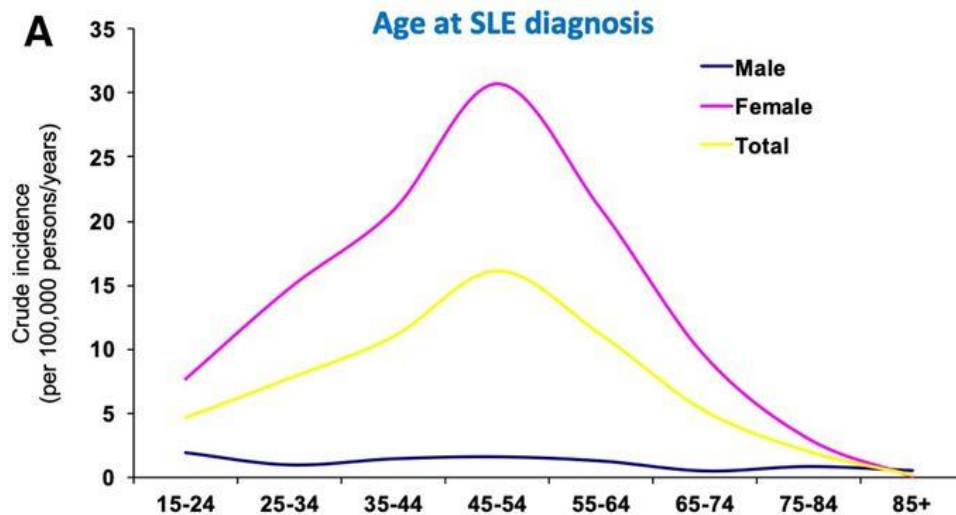
ΣΕΛ

- **Εργαστηριακός έλεγχος**

- TKE : 40 mm , CRP (-)
- ANA : 1/640 , Anti- dsdna (-), anti- Ro (+)
- ↓C3 , πολυκλωνική υπεργ-σφαιριναιμία



Ποιόν «λύκο» συναντάμε συνήθως ;



- Οι περισσότερες περιπτώσεις ΣΕΛ κατά την διάγνωση αφορούν **ήπια** έως μέτρια νόσο
- Η νόσος **εξελίσσεται** στην πάροδο του χρόνου

Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Αρχική θεραπευτική προσέγγιση



400mg HCQ/ ημερησίως
+
prednisone 15mg/ημερησίως

2017



ΣΕΛ – sledai 2k : 10

Χωρίς προσβολή μείζονος οργάνου

Αρθρίτιδα : 4

↓C3: 2

τριχόπτωση : 2

εξάνθημα: 2

Περιστασιακή χρήση κορτικοστεροειδων.. «μέση» δόση 5-10 mg/day

Συστάσεις για τη αντιμετώπιση του ΣΕΛ (EULAR 2019)

Goals of treatment

Overarching principles: Goals of treatment

*Treatment goals include long-term patient survival, **prevention of organ damage**, and optimization of **health-related quality of life***

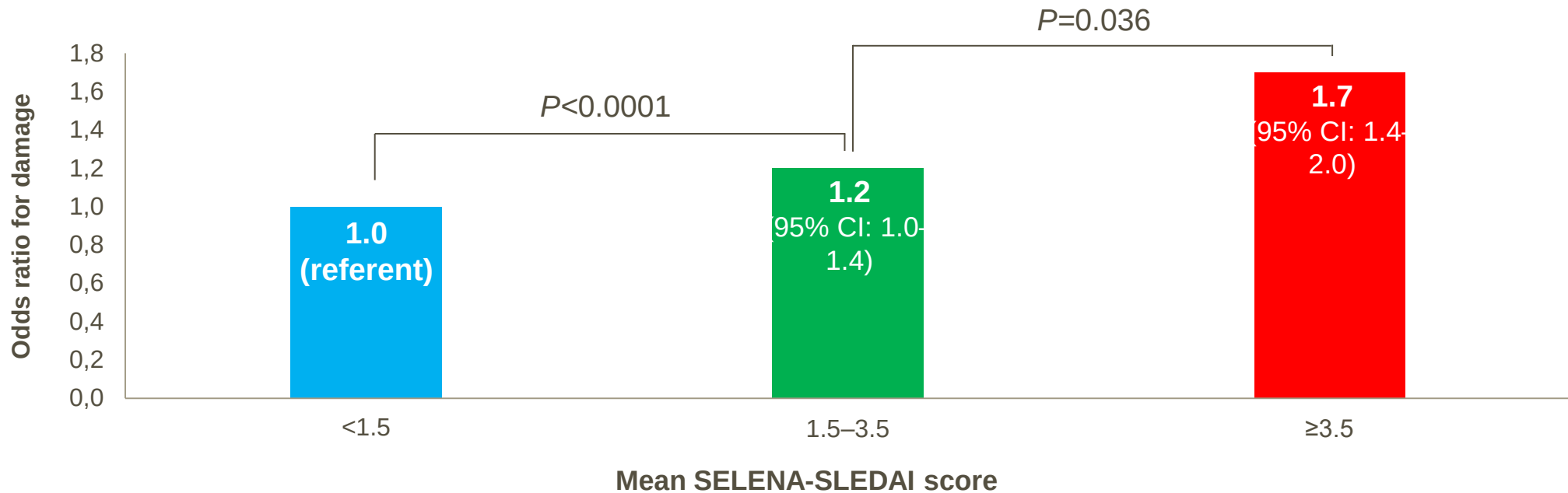
Recommendation/Statement: Goals of treatment

*Treatment in SLE should aim at **remission or low disease activity** and **prevention of flares** in all organs, maintained with the lowest possible dose of glucocorticoids*

In 2019, a EULAR Task Force created a list of recommendations for SLE from a systematic review of the literature, categorizing the evidence based on the design and validity of available studies and grading the strength of the statements. Task force members generated four overarching principles for SLE management, and 33 recommendations.

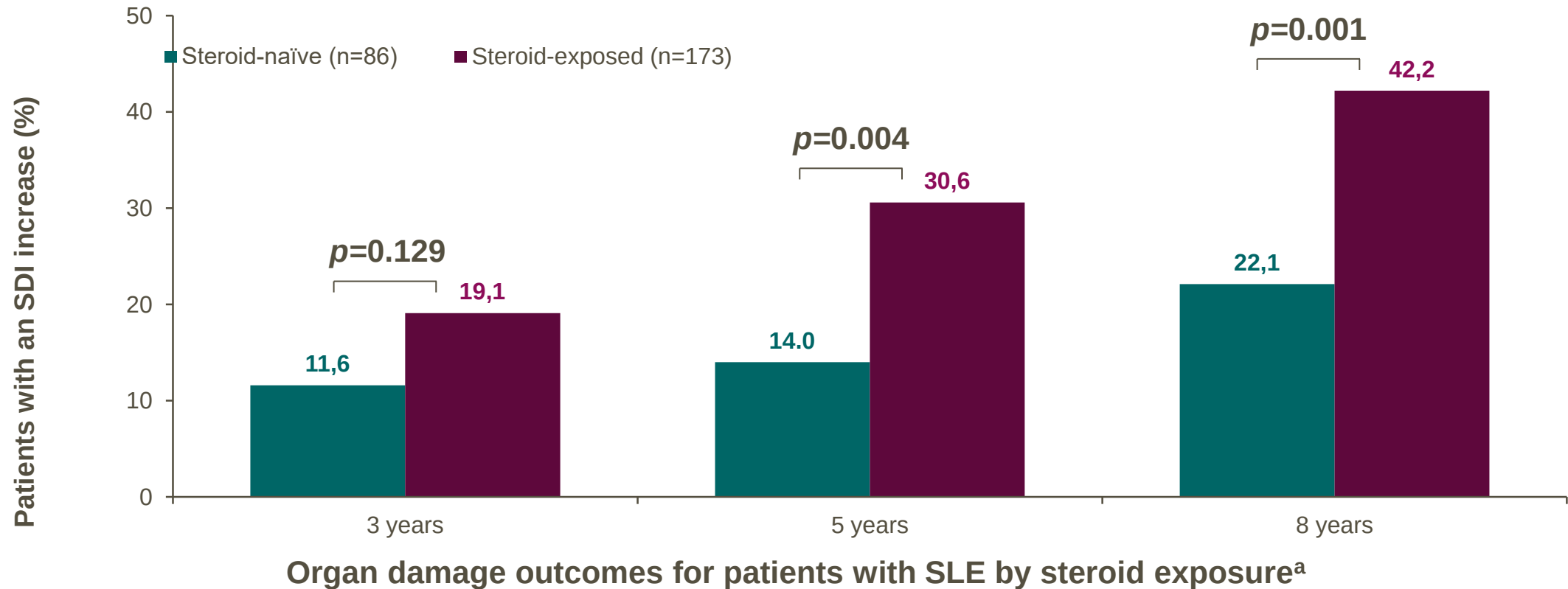
Η ενεργότητα νόσου και η μη αναστρέψιμη βλάβη

Association between mean SELENA-SLEDAI score and organ damage in the Hopkins' Lupus Cohort^a



Η «ενεργός» νόσου αυξάνει την πιθανότητα οργανικής βλάβης

Τα κορτικοστεροειδή και η μη αναστρέψιμη βλάβη



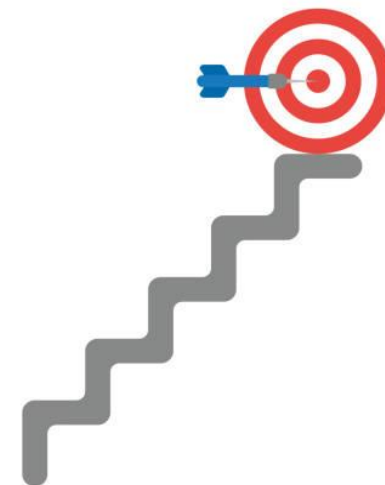
Η οργανική βλάβη αθροίζεται με τη χρήση στεροειδών

Η επόμενη θεραπευτική «κίνηση»

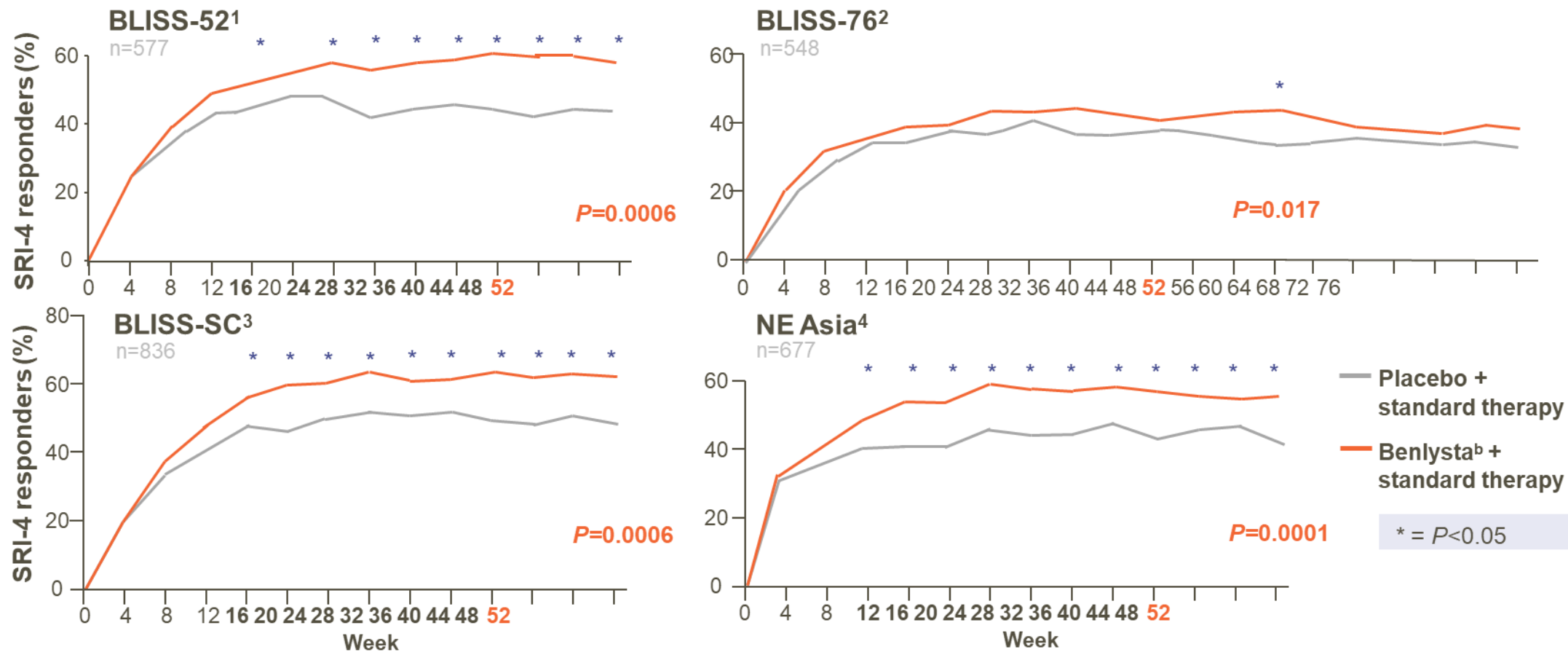
Ικανοποιητικός έλεγχος νόσου
Μείωση της κορτιζόνης



+ Belimumab sc
-2019



Belimumab και ενεργότητα νόσου



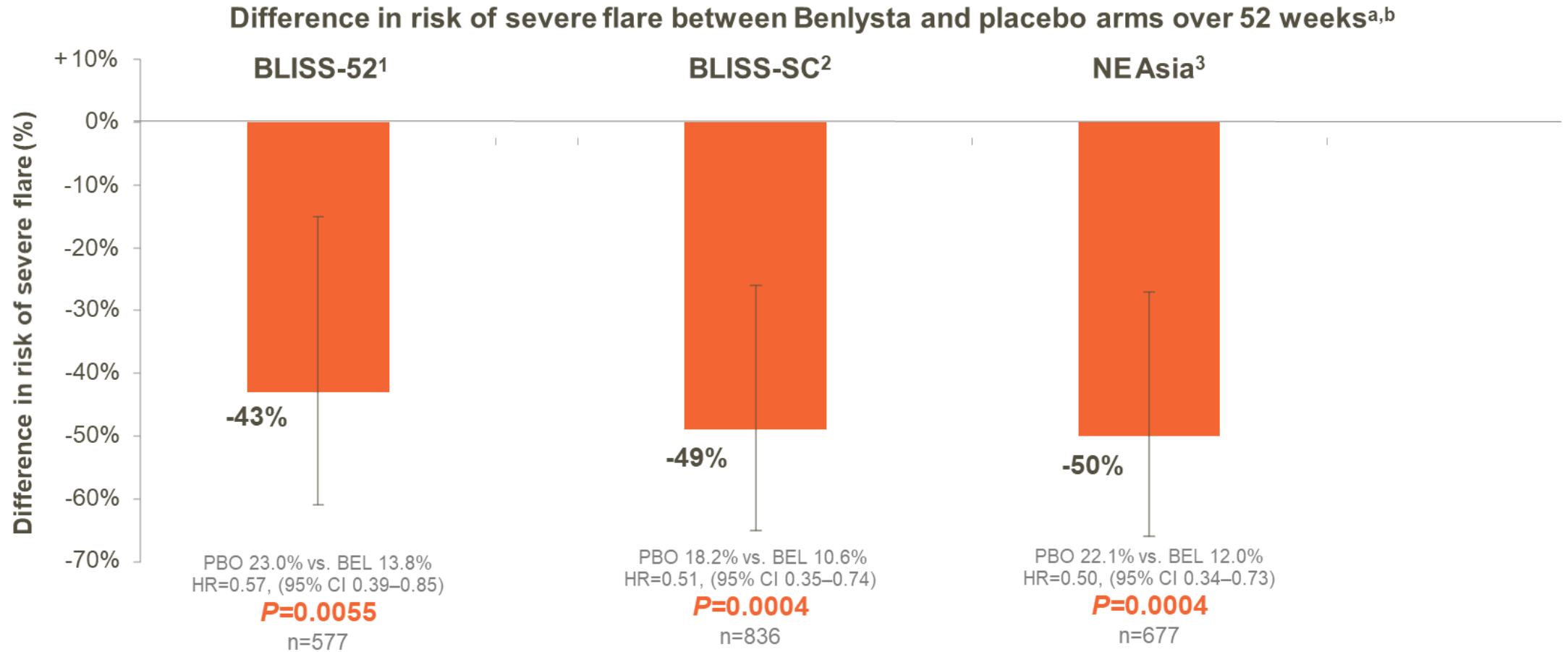
Reproduced from The Lancet, Navarra SV *et al.* 377, 721-3, © 2011 with permission from Elsevier; Arthritis Rheum, Furie RA *et al.* 63, 3918-30, © 2011 with permission from Wiley Inc.; Arthritis Rheum, Stohl W *et al.* 69, 1016-27, © 2017 with permission from Wiley Inc.; Ann Rheum Dis, Zhang F *et al.* 77, 355-63, © 2018 with permission from BMJ Ltd.

^aNot all treatment differences were statistically significant after the first statistically significant time-point; ^bpatients were randomized to receive standard therapy plus

placebo vs. 10 mg/kg intravenous belimumab (BLISS-52, BLISS-76, and NE Asia study) or 200mg subcutaneous belimumab (BLISS-SC).

1. Navarra SV *et al.* Lancet. 2011;377:721-3. 2. Furie RA *et al.* Arthritis Rheum. 2011;63:3918-30. 3. Stohl W *et al.* Arthritis Rheumatol. 2017;69:1016-27. 4. Zhang F *et al.* Ann Rheum Dis. 2018;77:355-63.

Belimumab και οι εξάρσεις της νόσου



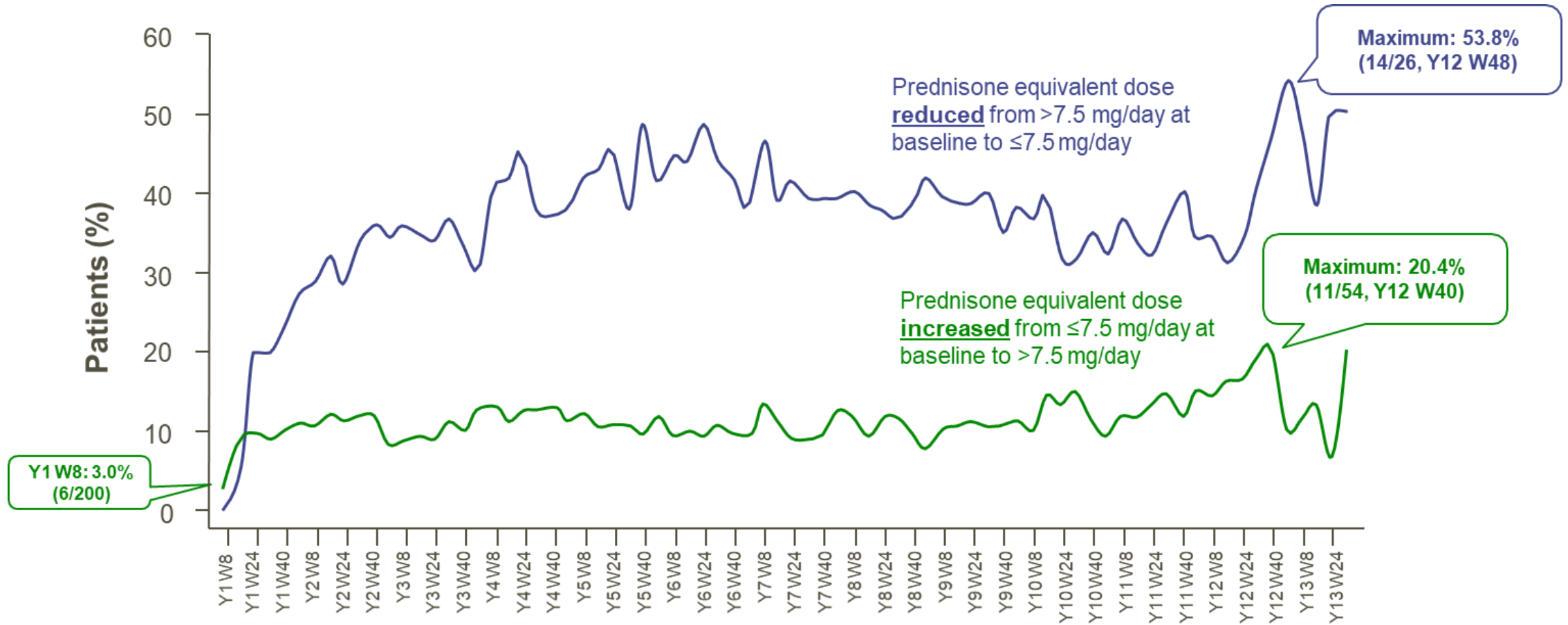
^aSevere flares defined using the modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index; ^b10 mg/kg intravenous belimumab (BLISS-52, BLISS-76 and North-East Asia study) or 200mg subcutaneous belimumab (BLISS-SC).

BEL = belimumab; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PBO = placebo

1. Navarra SV *et al.* Lancet. 2011;377:721–3. 2 Stohl W *et al.* Arthritis Rheumatol. 2017;69:1016–27.3. Zhang F *et al.* Ann Rheum Dis. 2018;77:355–63.

Belimumab και GC tapering

Prednisone dose in open-label extension study^a

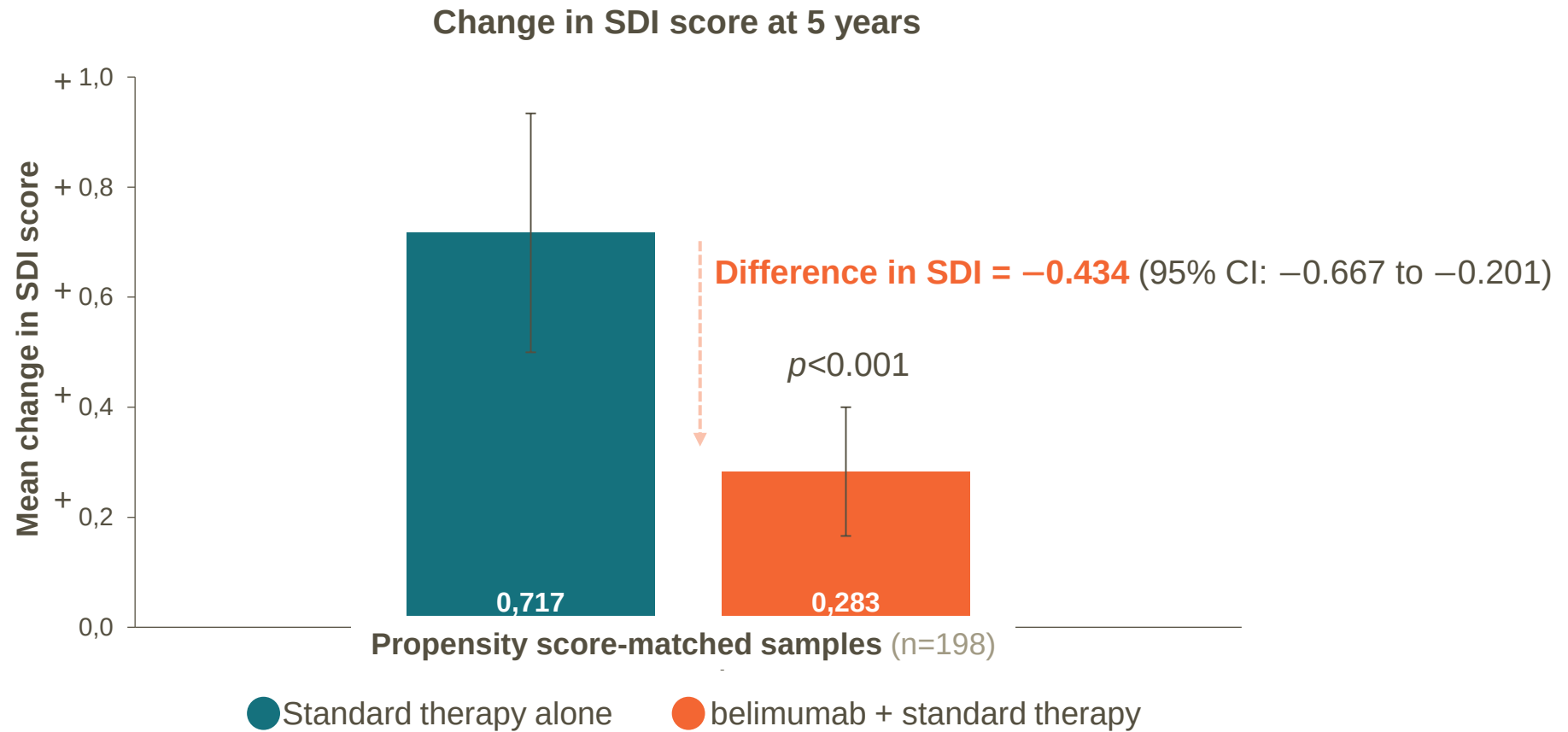


Reproduced from Arthritis Rheumatol, Wallace DJ *et al.* 71, 1125–34, © 2019 with permission from Wiley Inc.

^aMulticenter, open-label, Phase II continuation study: standard therapy plus 10 mg/kg IV belimumab given every 4 weeks in patients with SLE who had achieved a satisfactory response in the extension phase of the double-blind study. Of the 476 patients in the parent study, 298 (62.6%) entered the continuation study, of whom 96 (32.2%) remained in the study. Patients received belimumab for up to 13 years (median duration of exposure: 9.1 years; total exposure: 2,294 patient-years). This was an open-label study with no comparator arm; selection bias and responder bias may be present.

Wallace DJ *et al.* Arthritis Rheumatol. 2019;71:1125–34.

Belimumab και οργανική βλάβη



In the US BLISS LTE study patients, treatment with belimumab was associated with **0.43 lower SDI increase** compared with the PS-matched Toronto Lupus Cohort individuals treated with standard therapy alone



REVIEW

Real-World Effectiveness of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review

Shirley P. Huang · Sonya J. Snedecor · Sakina Nanji · Emily Lloyd ·

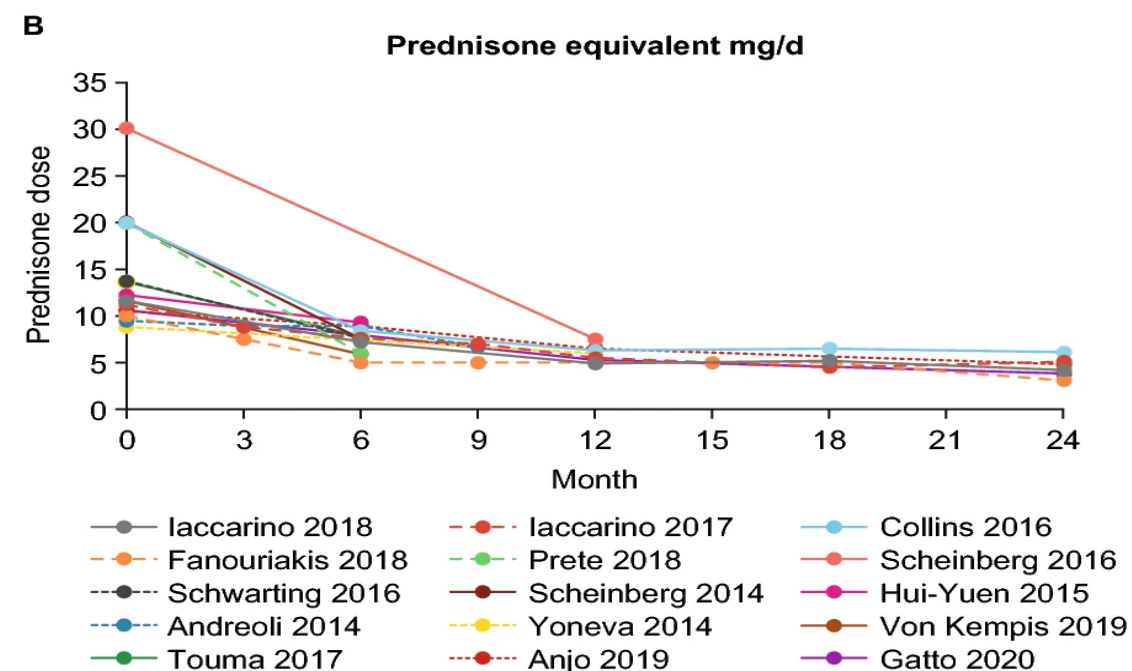
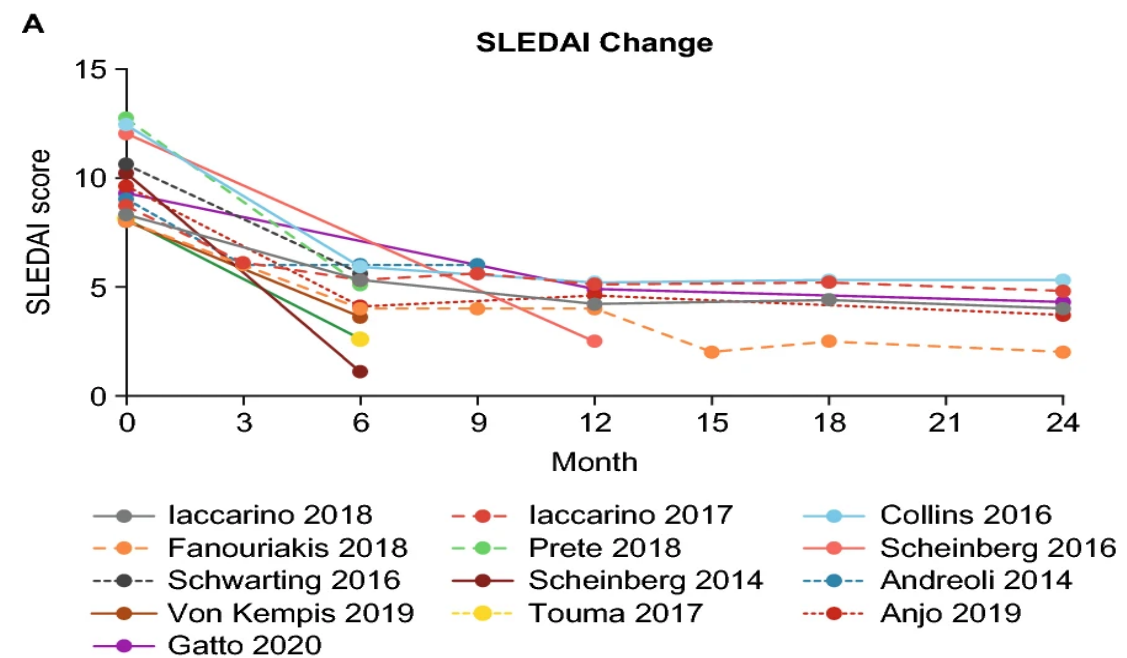
Christopher F. Bell

- **17 μελέτες παρατήρησης (RWE) 2014-2020**

- **57 %** - μείωση της ενεργότητας στους 6 μήνες

- **43 %** - μείωση της κορτιζόνης στους 6 μήνες

Δεδομένα της καθημερινής κλινικής πράξης δείχνουν βελτίωση της νόσου και μείωση των κορτικοειστεροειδών σε ασθενείς με ΣΕΛ υποαγωγή με Belimumab



....επιστροφή στην ασθενή μας

- 8 μήνες μετά την έναρξη Belimumab...

...το «σήμερα» - 04/2022



2 έτη αργότερα

Συνέχιση plaquenil + AZA



Εν μέσω πανδημίας

- Sledai : **4**

↓ C3: **2**
τριχόπτωση : **2**

- Μείωση της κορτιζόνης :
5 mg/ημερησίως
(σταθερή δόση)

- Συνεχίζει το Belimumab
- Διακοπή της AZA
- Sledai : 2- 4
- Prezolon : 2,5 mg/ day

Ικανοποιητικός έλεγχος νόσου

Κλινική περίπτωση # 2



Φύλο ημ . Επίσκεψης 2017

Ηλικία: 43 Κάπνισμα : οχι

Ατομικο ιστορικό : ελευθερο,

Δασκάλα, μητέρα ενός παιδιού

- παραπέμπεται από Π/Θ με:
 - αρθραλγίες, δέκατα, κόπωση, άφθες
τριχόπτωση, εξάνθημα
- Φυσική εξέταση :
 - αρθρίτιδα, διάχυτο ερύθημα
 - τραχηλική λεμφαδενοπάθεια
 - λοιπά συστήματα : κφ
- Εργαστηριακός έλεγχος :
 - ANA : 1/1280 , anti -dsdna (+) , ↑ TKE
anti -Ro (+) , ↓ C3 , γενική ούρων : κφ
B/X : κφ

Δχ :

ΣΕΛ με ορολογική ενεργότητα , χωρίς
προσβολή μείζονος οργάνου
Sledai- 2k : 12



Έναρξη κορτικοστεροειδών (15mg –prednisone με
γρήγορη μείωση) + υδροξυχλωροκίνη 400mg
/ημερησίως

....στην συνέχεια

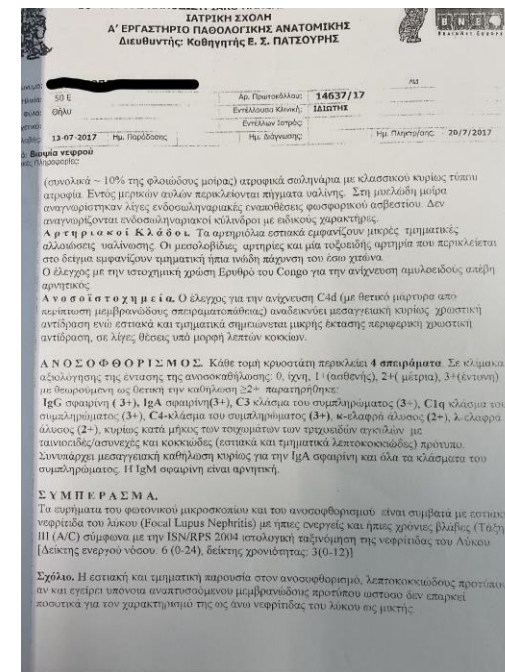
- 3 μήνες αργότερα

- εμμένουσα κλινική ενεργότητα
(αρθρίτιδα, αφθες, εξάνθημα)

ΑΛΛΑ και ...

ενεργό ίζημα ούρων (**δυσμορφα ερυθρά**) ,
λευκωμα ουρων²⁴ : **1700 mg/24**
νεφρική λειτουργεία : cr : 0,9 , eGFR : 82 ml/min/1.73m²

Βιοψία νεφρού



Εστιακή Νεφρίτιδα λύκου
Τάξη III (A/C)
δείκτης ενεργότητας : 6
δείκτης χρονιότητας : 3



Θεραπευτική αντιμετώπιση της νεφρίτιδας



IV- CYC



MMF



- Όχι τόσο «σοβαρή» νεφρίτιδα
- Επιθυμία της ασθενούς



έναρξη **MMF 3gr/day**
-iv steroids/ per os

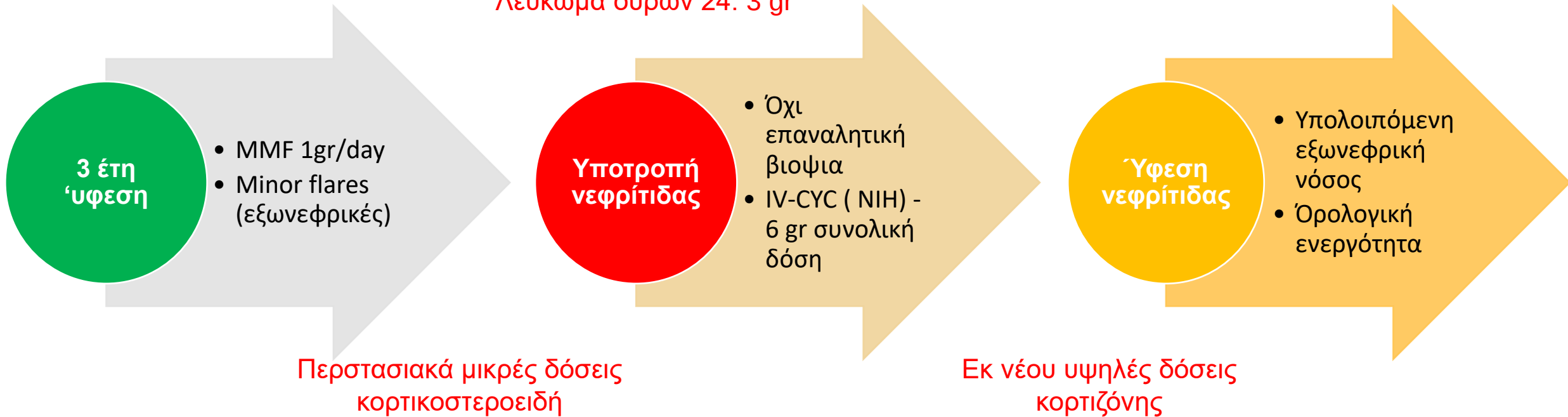
6 -8μήνες αργότερα



Ύφεση .. Συνέχιση **MMF 2gr/day**
Prezolon : 5mg/day

Μετά την ύφεση ... η υποτροπή

• 2020



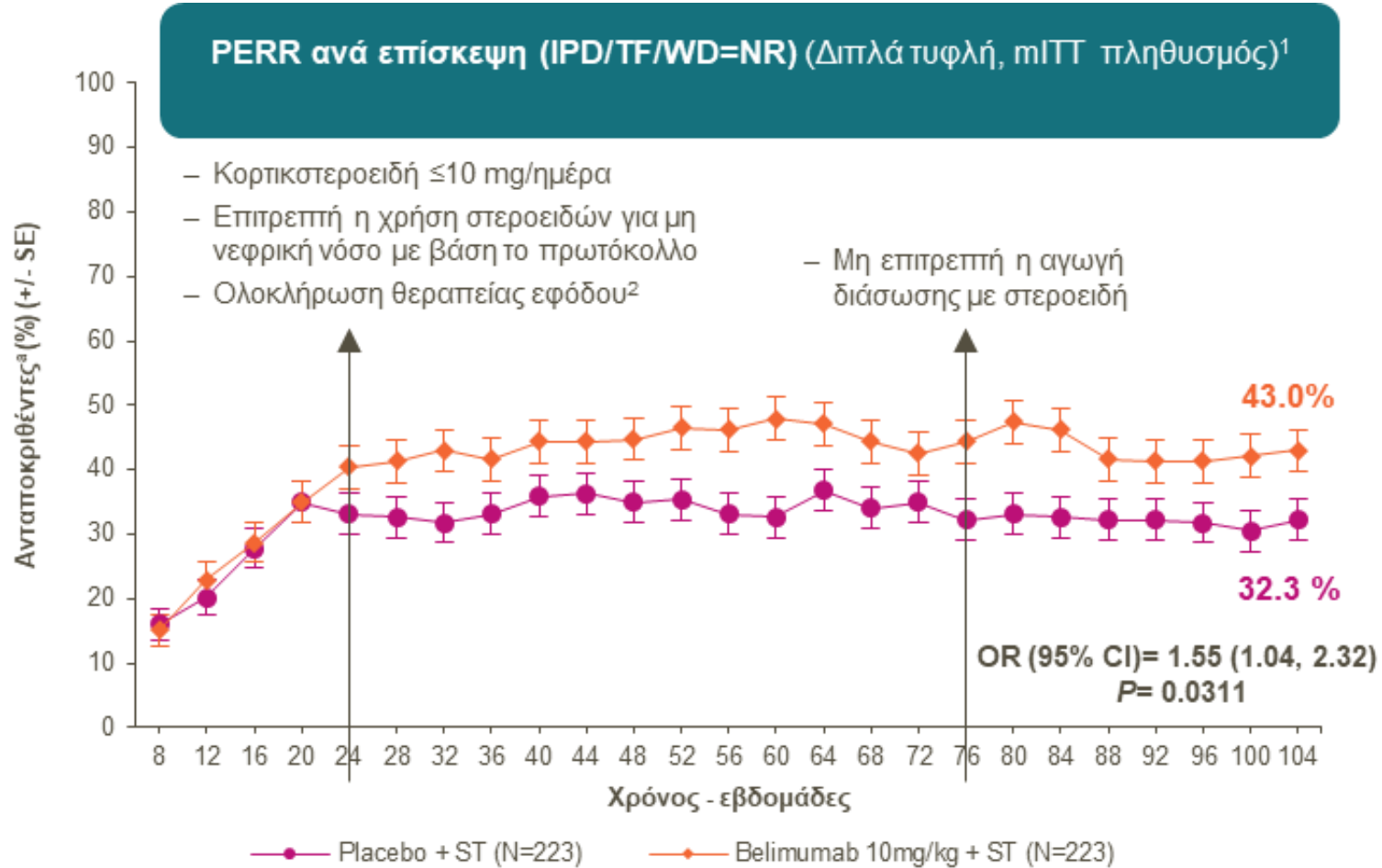
Η παρούσα κατάσταση της ασθενούς.. Σύνοψη της πορείας νόσου

- Το «σήμερα» - 03/2022
- MMF 2gr (συντήρηση) + Belimumab sc και (υδροξυχλωροκίνη 400mg)
- Χαμηλή δόση κορτιζόνης – 2,5 mg/ ημερησίως
- Νεφρίτιδα σε ύφεση, εξωνεφρική νόσος σε LDA sledai- 2k : 4 (αρθρίτιδα)

Η μέχρι τώρα πορεία (με μία ματιά)
-πρώιμη αλλά επιθετική νόσος
- πρώτη κλινική εκδήλωση: νεφρίτιδα
- σοβαρή νόσος (υποτροπή της νεφρίτιδας)
- ορολογική ενεργότητα
- εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- αυξημένη αθροιστική δόση κορτιζόνης

Θα μπορούσε
να γίνει κάτι
διαφορετικά ;

Belimumab και νεφρίτιδα του λύκου- BLISS -LN



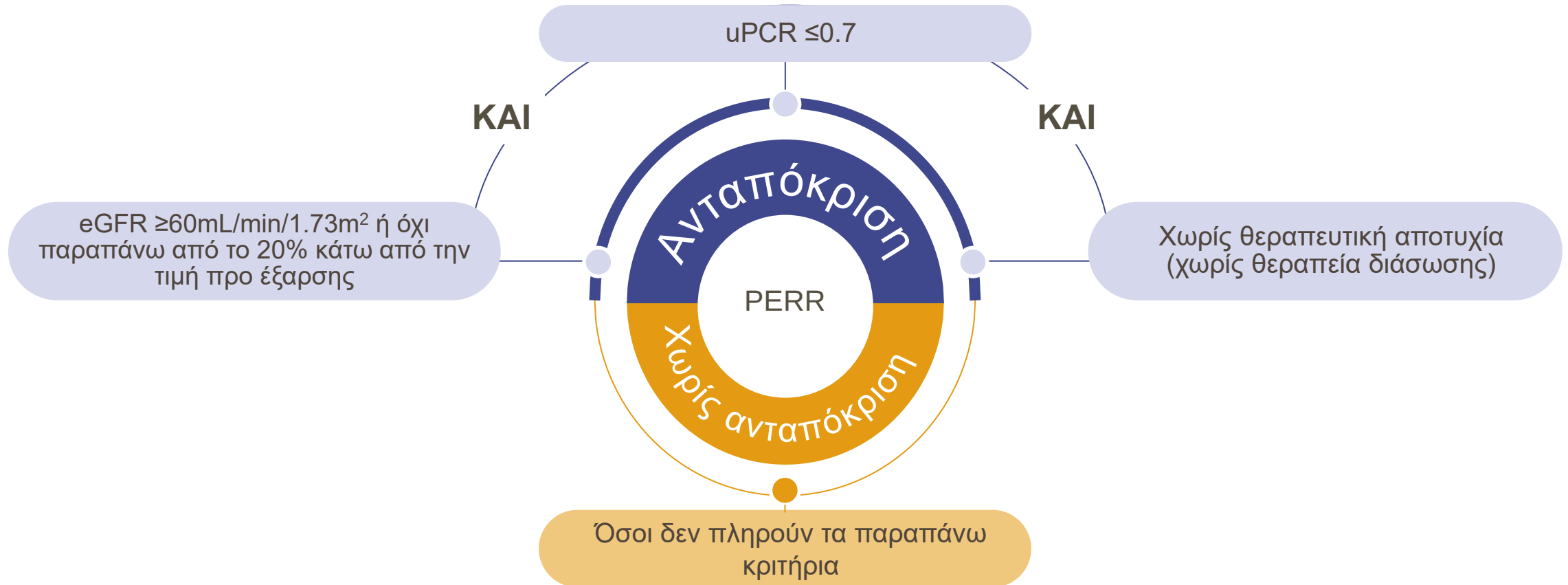
^aDefined by response at the Week 100 visit that was confirmed by a repeat measurement at the Week 104 visit. PERR = uPCR ≤0.7; and eGFR ≥60mL/min/1.73m² or no more than 20% below pre-flare value; and not a treatment failure (no rescue therapy)

CI= confidence interval; IPD= investigational product discontinuation; IV= intravenous; mITT= modified intention to treat; NR= non responders; OR= odds ratio; PERR= primary efficacy renal response; ST= standard therapy; TF= treatment failure; WD= withdrawn

Furie R, et al., N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180. PMID: 32937045

BLISS-LN: Ορισμοί νεφρικής ανταπόκρισης

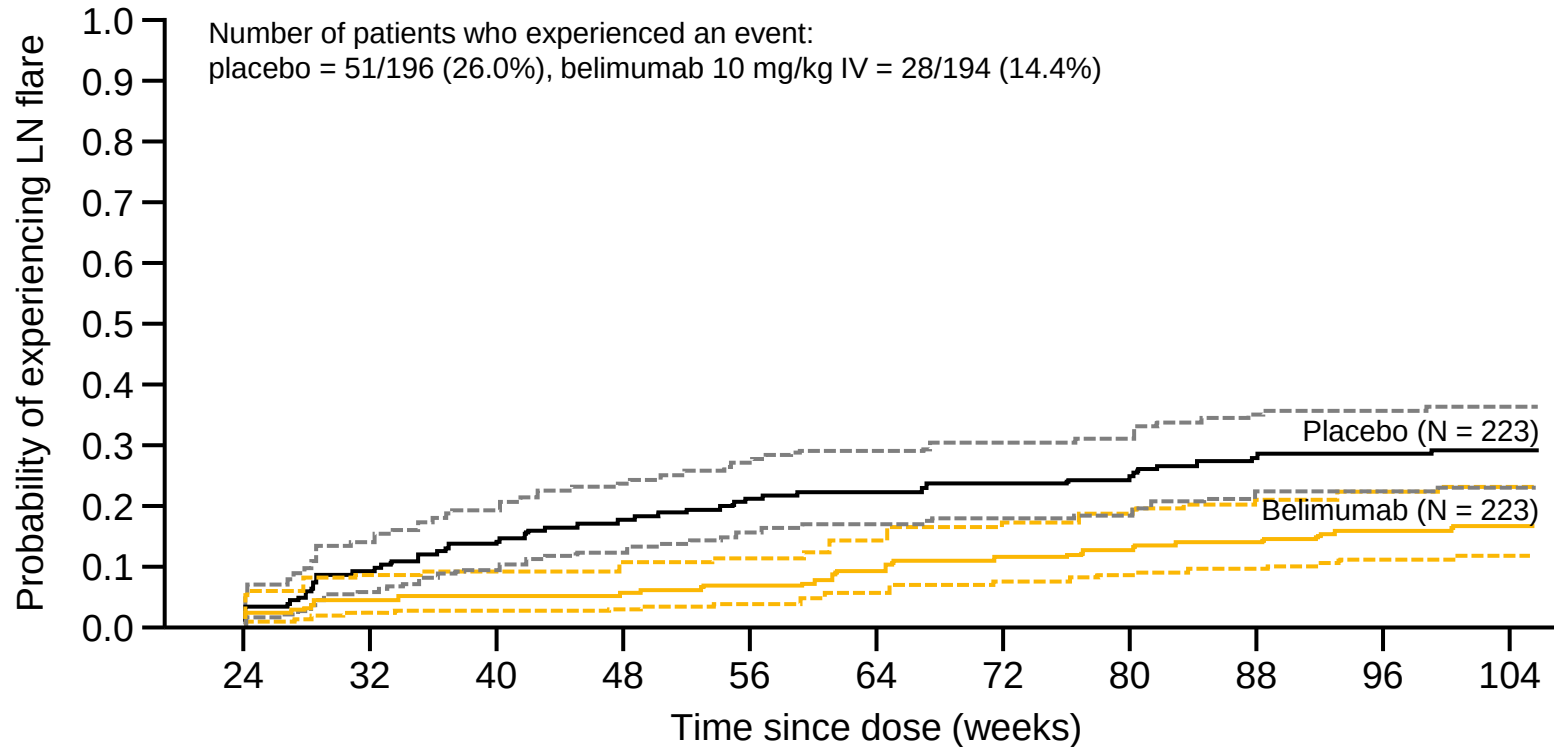
Primary Efficacy Renal Response (PERR)



PERR

Για να θεωρηθεί ανταπόκριση σε μία επίσκεψη, τα κριτήρια θα πρέπει να τηρούνται και στην προηγούμενη επίσκεψη (π.χ. επίτευξη PERR την εβδομάδα 104 αν ανταπόκριση την εβδομάδα 100 που επιβεβαιώθηκε με επανάληψη μέτρησης και την εβδομάδα 104)

Belimumab και οι εξάρσεις της νεφρίτιδας του λύκου



Belimumab, n	196	167	154	142	133	131	127	124	117	115	68
Placebo, n	194	175	167	164	161	153	144	139	134	130	93

Patients on belimumab had a

55%

Reduced risk of LN flare vs patients who received standard therapy alone ($P = 0.0008$)

Hazard ratio = 0.45 (95% CI: 0.28–0.72)

Ορισμός νεφρικής εξάρσης

- Αναπαραγώγιμη **αύξηση στο uPCR** >1 g εάν η αρχική τιμή ήταν 0.2 g, >2 g εάν η αρχική τιμή ήταν 0.2 g - 1 g, ή περισσότερο από διπλάσια εάν η αρχική τιμή ήταν >1 g, **ή/ και**
- Αναπαραγώγιμη **μείωση στο GFR** >20%, που συνοδεύεται από **πρωτεϊνουρία** (>1 g), και/ή RBC και/ή **κυτταρικοί κύλινδροι WBC**, **ή / και**
- Θεραπευτική αποτυχία** σχετιζόμενη με το νεφρό

Πρέπει όμως όλοι οι ασθενείς με νεφρίτιδα να λάβουν από την αρχή Belimumab ;

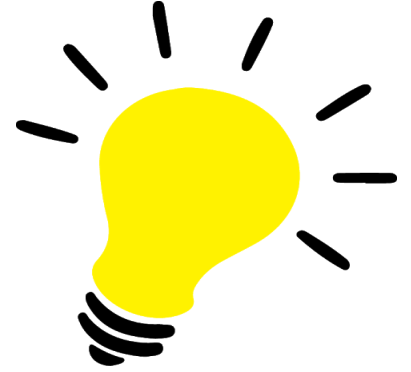
- Steroid-sparing
- Έλεγχος της εξω- νεφρικής νόσου
- Μείωση των εξάρσεων
- Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας



- «υπερ-θεραπεία» για κάποιους ασθενείς ;
- Ίσως όχι τόσο αποτελεσματικό σε συνδυασμό με την κυκλοσφαμίδα ;
- Υψηλό κόστος

Πότε να σκέφτομαι Belimumab ;

- Μέτρια προς σοβαρή νόσο ...όχι «οργανοειδική» σοβαρή νόσο
- Σε ασθενείς με ορολογική ενεργότητα
- Συμπληρωματική θεραπεία σε νεφρίτιδα ; Σε αυτούς και με εξω-νεφρική νόσο, *steroids sparing*
- Αδυναμία μείωσης της κορτιζόνης ... *μείωση της οργανικής βλάβης*
- Άλλο ;.... *feel free to comment*



**I'M SO
AWESOME
EVEN MY
IMMUNE SYSTEM
CAN'T GET
ENOUGH OF ME!**



www.ThisLupieWorld.com

Ευχαριστώ πολύ !!