

Πόσο πρώιμα στον θεραπευτικό αλγόριθμο του ΣΕΛ οι βιολογικοί παράγοντες;

Γιώργος Μπερτσιάς
Κλινική Ρευματολογίας ΠαΓΝΗ
Ιατρική Σχολή Παν. Κρήτης



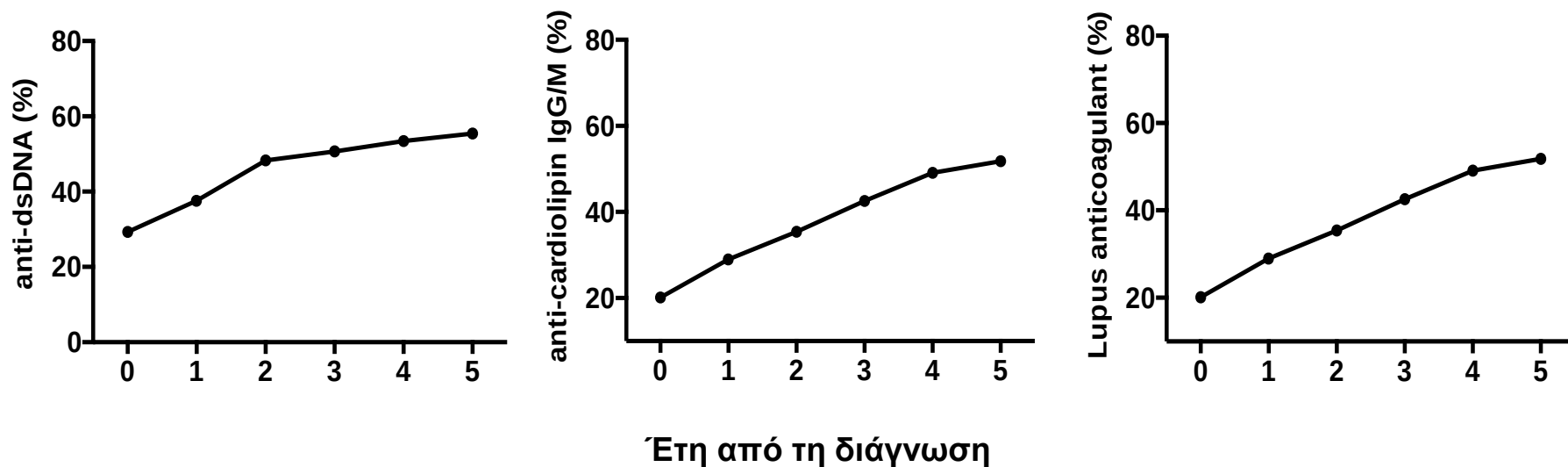
31 Οκτωβρίου 2020



- Καμία σύγκρουση συμφερόντων

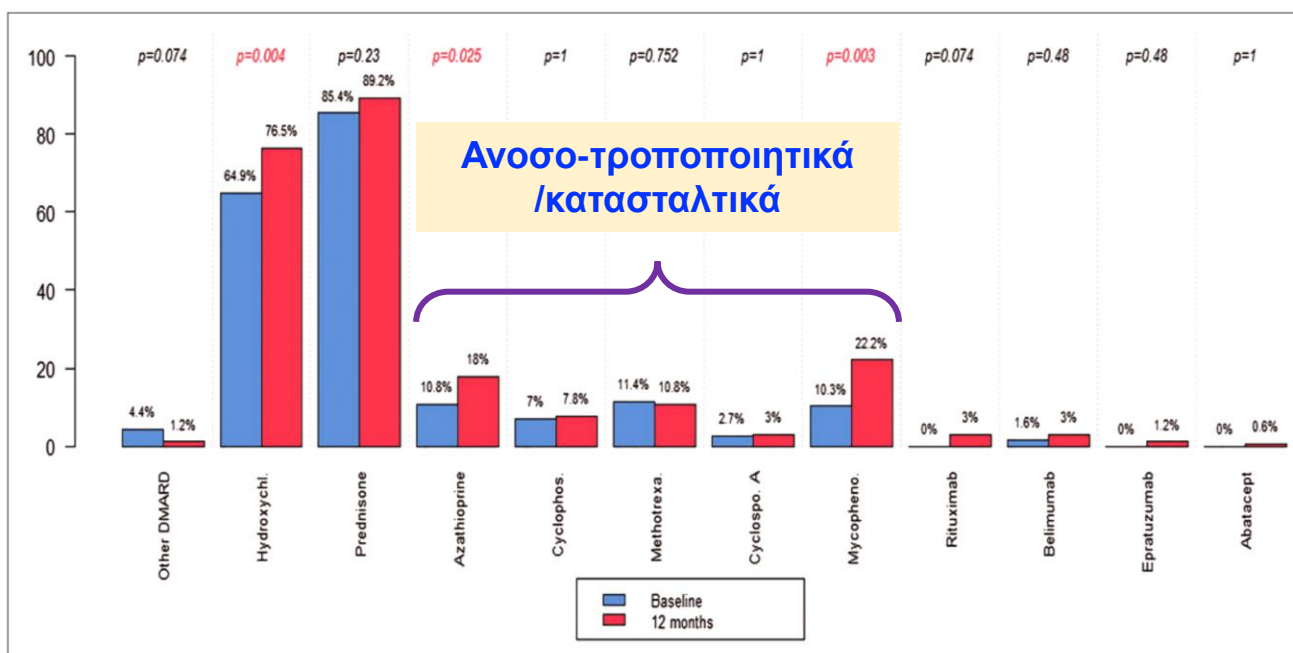
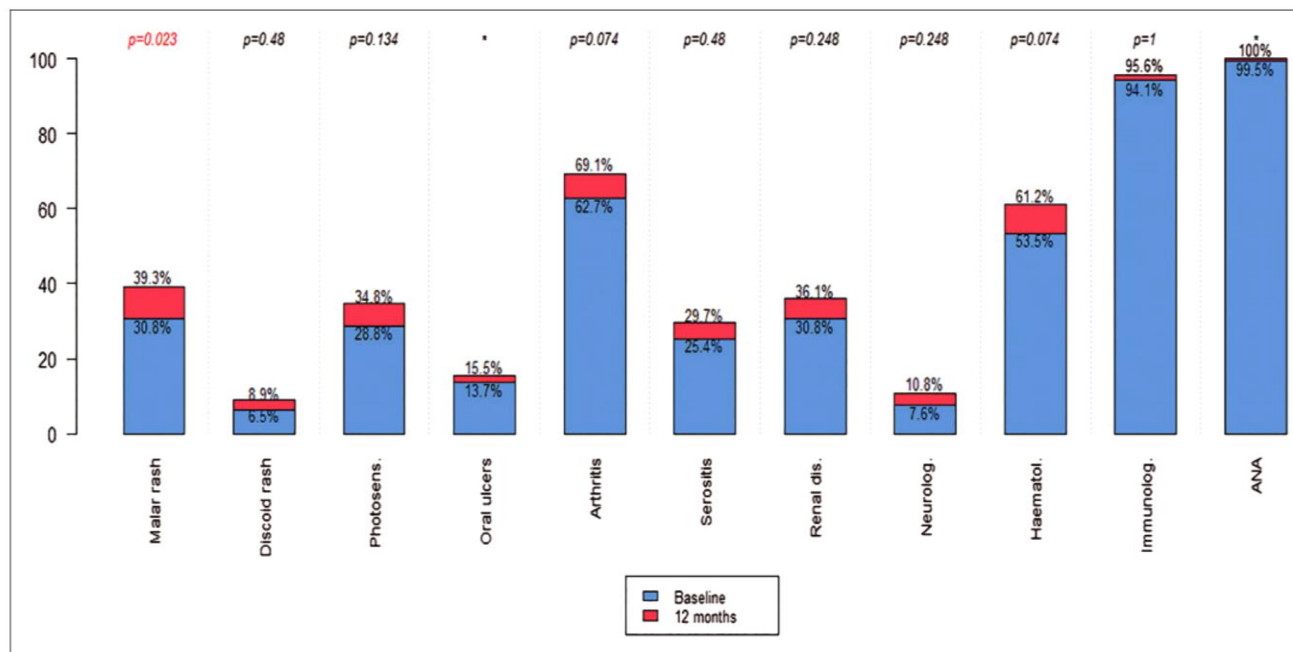
ΣΕΛ: αναγκαία η 'επαγρύπνηση' στα πρώτα στάδια της νόσου

ΣΕΛ: αυξημένο ανοσολογικό και κλινικό φορτίο τα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση



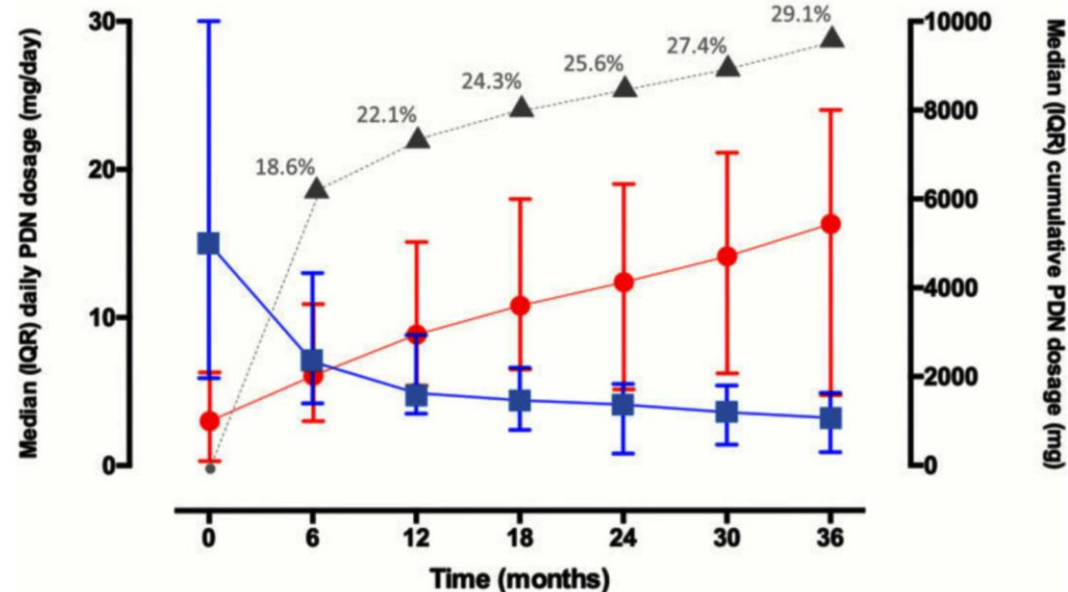
Ποια η πορεία του ΣΕΛ τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση;

- Εμφάνιση νέων κλινικών εκδηλώσεων
- Ανάγκη για χρήση θεραπειών
- 35% των ασθενών επιτυγχάνουν κλινική ύφεση
- Επηρεασμένη ποιότητα ζωής
- Αύξηση σε συννοσηρότητες



Η ανάπτυξη βλάβης οργάνων συμβαίνει νωρίς

■ Daily prednisone dose ▲ % of patients with SDI ≥ 1 ● Cumulative prednisone dose

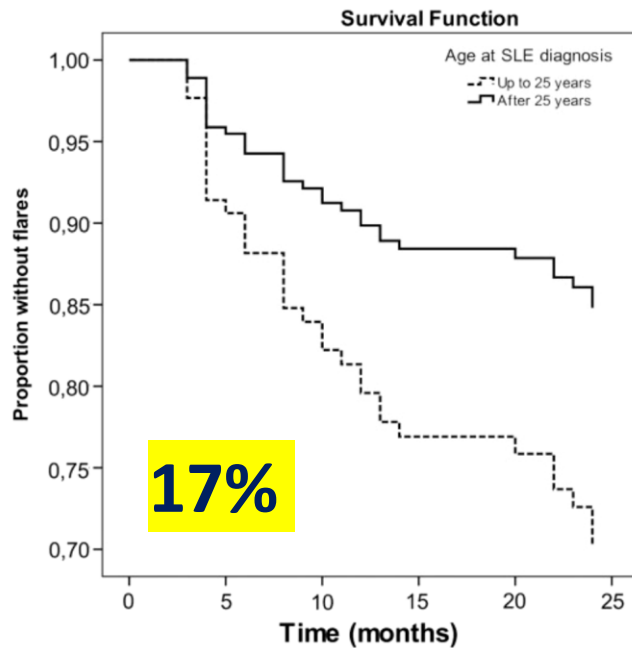


Piga M, et al. *Rheumatology*. 2020; 59: 2272–81
Segura BT, et al. *Rheumatology*. 2020; 59: 524–33
Koelmeyer R, et al. *Lupus Sci Med*. 2020; 7: e000372

Παράγοντες κινδύνου για βλάβη:

- Κορτικοστεροειδή (ιδίως >5 – 7.5 mg/ημέρα)
- Ενεργότητα από **πολλαπλά όργανα**
- Ενεργότητα από **μείζονα όργανα** (καρδιοαναπνευστικό, νεφρός, ΚΝΣ)
- **Υποτροπές** του ΣΕΛ (relative risk ≈ 2)
- **Αντιφωσφολιπιδικά** αντισώματα ή σύνδρομο
- **Συννοσηρότητες** (δυσλιπιδαιμία, κλπ)
- Μη-χρήση **υδροξυχλωροκίνης**

Υποτροπές σε ασθενείς με ΣΕΛ



Πρώτα 2 έτη μετά τη
διάγνωση

- Νεαροί ασθενείς
- Υψηλή ενεργότητα (SLEDAI ≥ 12)
- Ανοσολογική ενεργότητα ($\uparrow$ anti-dsDNA, $\downarrow$ C3/C4)
- Προσβολή νεφρού, ΚΝΣ, αιμοποιητικού, αγγειίτιδα
- Μη-χρήση υδροξυχλωροκίνης
- Κακή συμμόρφωση σε θεραπεία
- Πρόωρη διακοπή ανοσοτροποποιητικής αγωγής

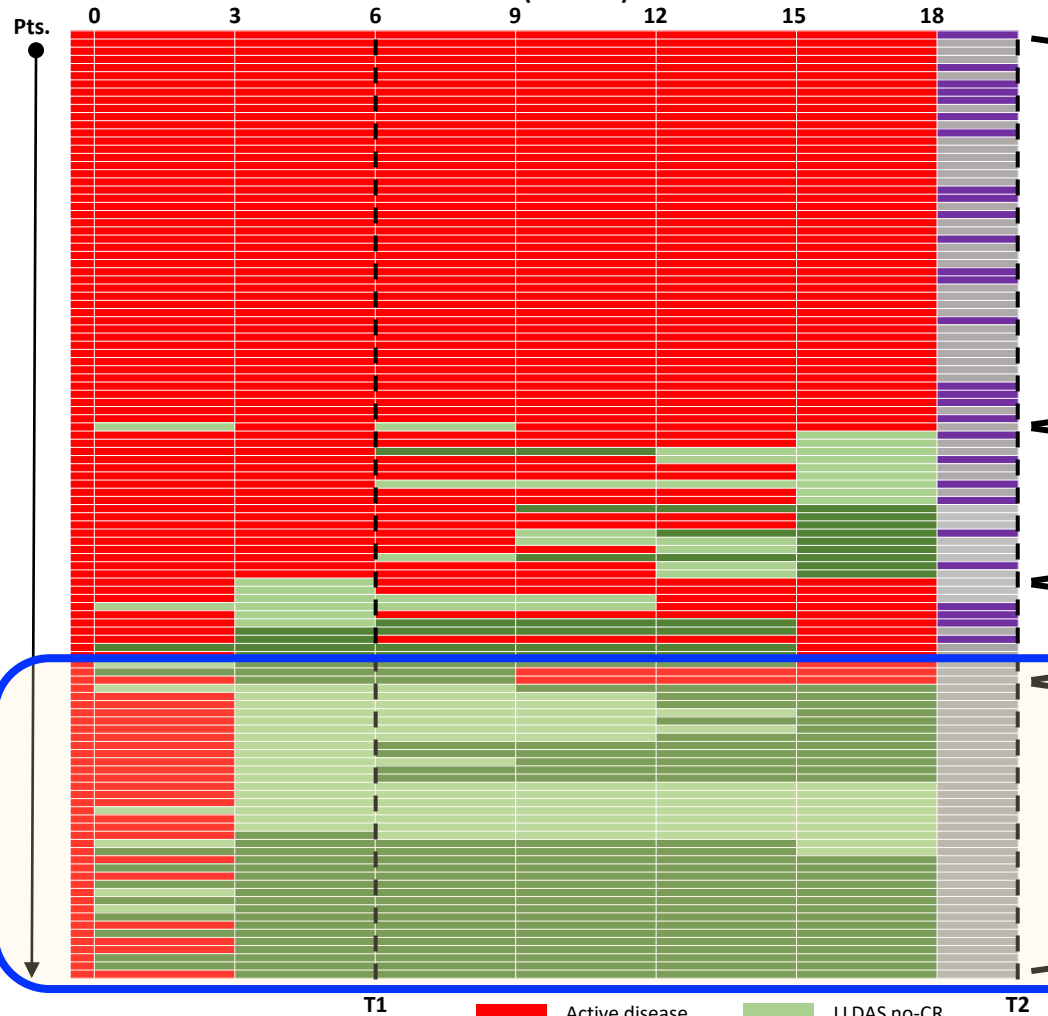
Στόχος της Θεραπείας στο ΣΕΛ: χαμηλή ενεργότητα ή ύφεση

				Σχετικός κίνδυνος	
	Ενεργότητα	Στεροειδή	Διάρκεια	Βλάβη	Υποτροπές
Χαμηλή ενεργότητα	SLEDAI-2K ≤ 4 & Physician Global Assessment ≤ 1	≤ 7.5 mg/day	≥ 2 έτη	↓	↓
Ύφεση	Clinically inactive disease (clinical SLEDAI-2K=0)	≤ 5 mg/day	≥ 2 έτη	↓	↓

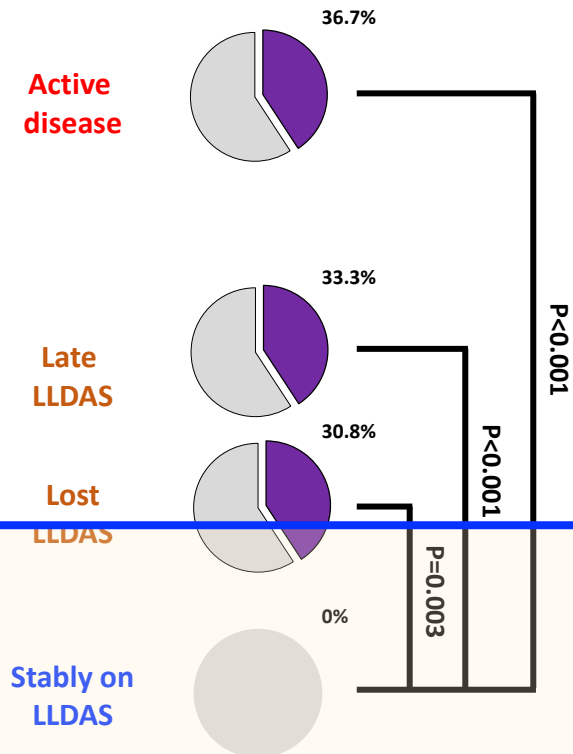
Franklyn K, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1615-21; Zen M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 2117-22;
 Tsang-A-Sjoe MW, et al. *Rheumatology* (Oxford). 2017; 56: 121-128; Petri M, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 1790-5;
Lancet Rheumatol. 2019; doi: 10.1016/S2665-9913(19)30037-2
 Zen M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2015;74: 2117–2122;
 Zen M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 562-565
 Saccon F, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:943–950

Ο καλός έλεγχος της ενεργότητας σε πρώιμα στάδια προστατεύει έναντι της ανάπτυξης βλάβης

HEATMAP OF DISEASE ACTIVITY
Time (months)



PREVALENCE OF DAMAGE
(SDI ≥ 1 at T2)



T1

Active disease
CR

LLDAS no-CR

T2

SDI = 0
SDI ≥ 1

Θεραπεία του ΣΕΛ: πόσο πρώιμα οι βιολογικοί παράγοντες;

Υδροξυχλωροκίνη

Μεθοτρεξάτη
Αζαθειοπρίνη
Κυκλοσπορίνη
Μυκοφαινολικό

Κυκλοφωσφαμίδη

Belimumab

Rituximab

... ..

Κορτικοστεροειδή

Κλινική περίπτωση #1

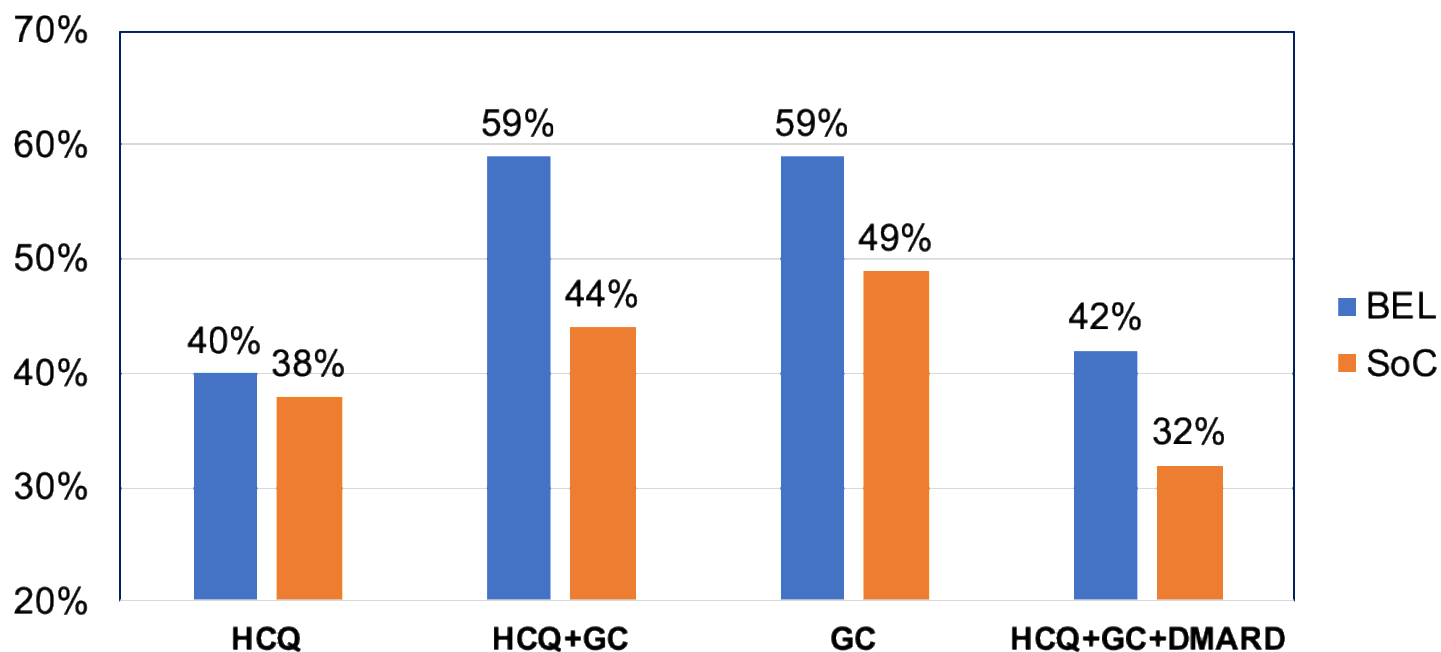
- Γυναίκα 26 ετών, άτοκος
- ΣΕΛ από το 2018
- **Ενεργότητα** από: αρθρώσεις (σημαντική πολυαρθρίτιδα), αφθώδη στοματίτιδα, τριχόπτωση, κόπωση, αυξημένα anti-dsDNA
- **Αγωγή:** υδροξυχλωροκίνη 400 mg/ημέρα, σχήματα κορτικοστεροειδών
- **Δυσανεξία σε Αζαθειοπρίνη** (γριπώδης συνδρομή)

Ποιο το επόμενο βήμα;

1. Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης
2. Μεθοτρεξάτη
3. Μυκοφαινολικό
4. Belimumab

Η κλινική ανταπόκριση στο belimumab δεν τροποποιείται ανάλογα με την «βασική» θεραπεία

SRI response (week 52 - pooled BLISS trials)



**Κίνδυνος
εξάρσεων ΣΕΛ**

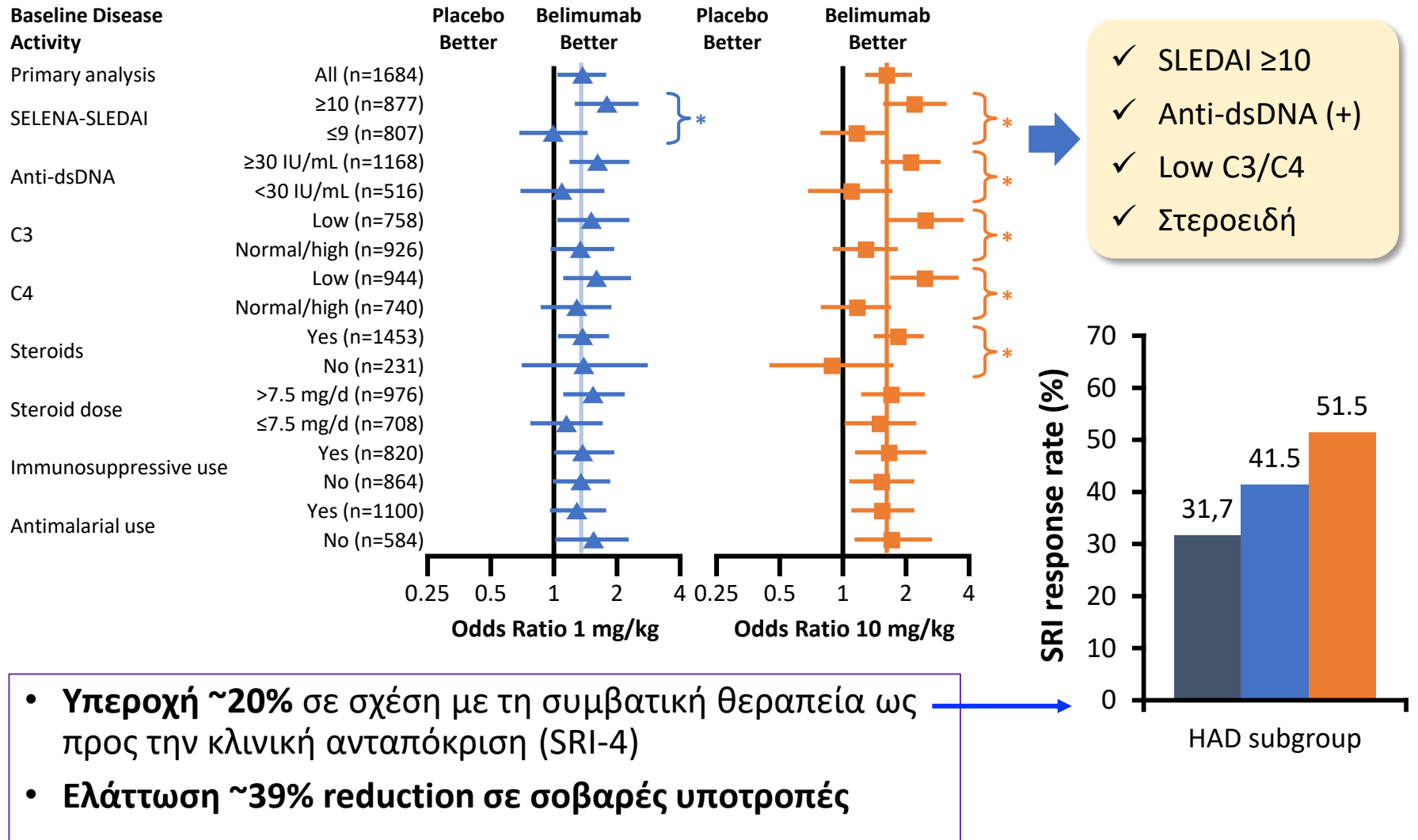
HR = 0.82
(0.48–1.38)

HR = 0.83
(0.65–1.06)

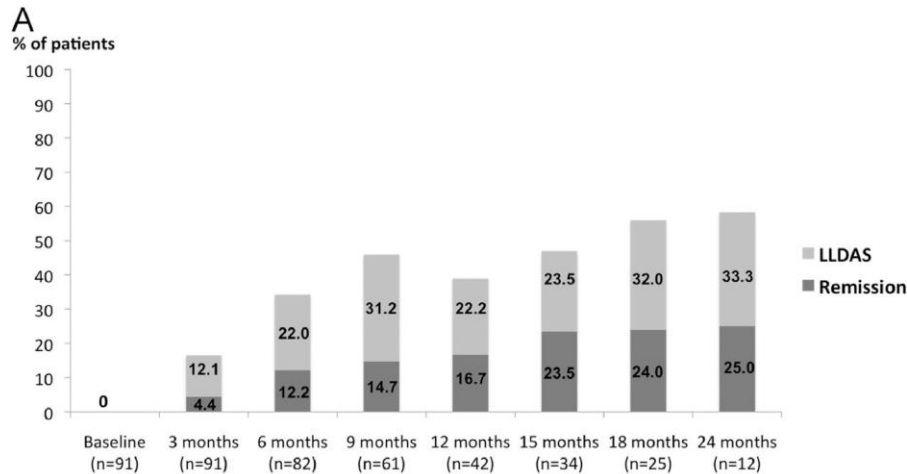
HR = 0.64
(0.42–0.96)

HR = 0.81
(0.62–1.05)

Ενισχυμένο κλινικό όφελος του belimumab σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα

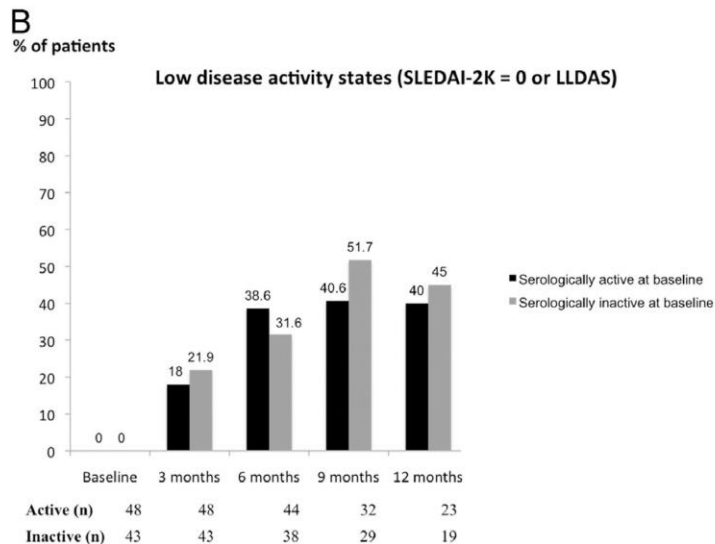


Η θεραπεία με belimumab συμβάλλει στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων ύφεσης και χαμηλής ενεργότητας



✓ Δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής

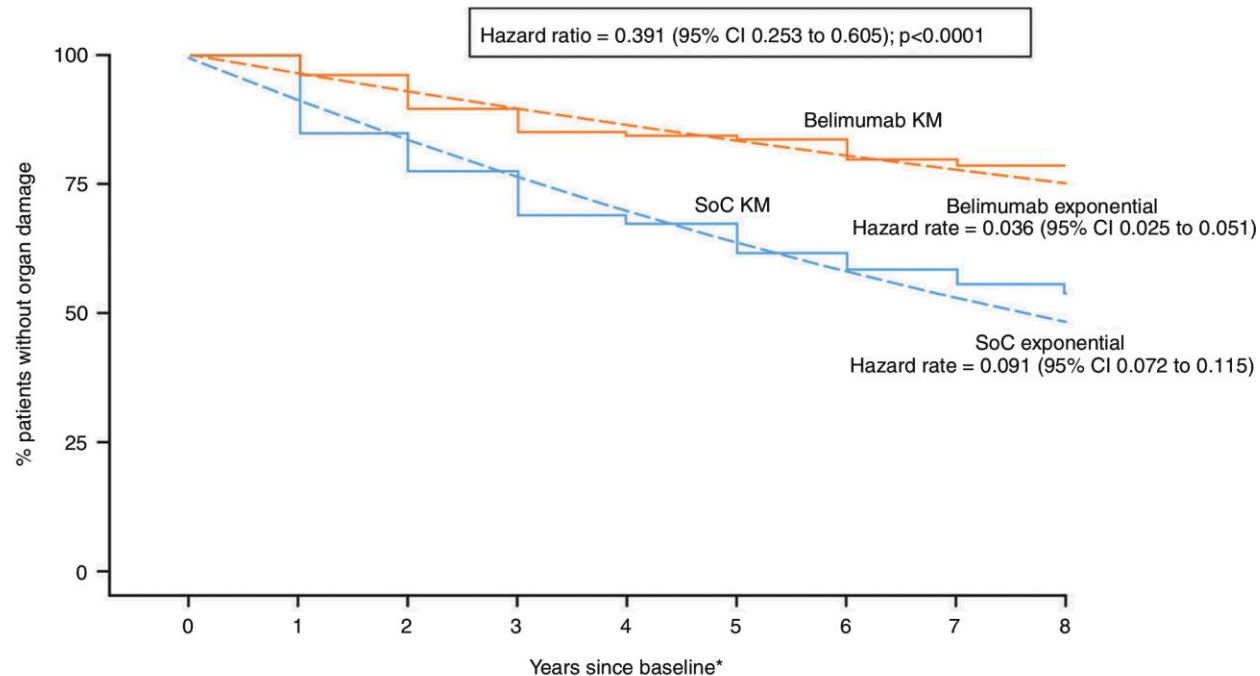
✓ Εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας (μακροχρόνια δεδομένα)



✓ Η προϋπάρχουσα βλάβη οργάνων μειώνει,

ενώ τα αυξημένα anti-dsDNA αυξάνουν την πιθανότητα για LLDAS/remission

Μειωμένη συσσώρευση βλάβης οργάνων με το belimumab σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία στο ΣΕΛ



Total number of patients at risk at each time point

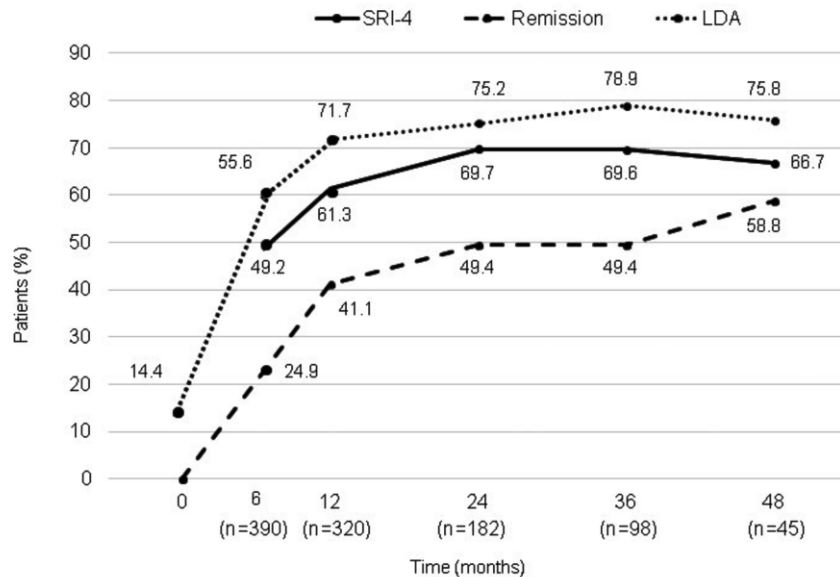
Belimumab	179	166	137	121	112	88	65	31	0
SoC	179	135	111	83	71	57	44	30	28

Figure 3 Difference in time to organ damage progression in patients with ≥ 1 year of follow-up. *Years are 48 weeks in length. KM, Kaplan-Meier; SLE, systemic lupus erythematosus; SoC, standard of care.

Patients treated with belimumab were 61% less likely to progress to a higher SDI score over any given year of follow-up, compared with patients treated with SoC alone

Ενισχυμένη αποτελεσματικότητα του belimumab σε ασθενείς με πρώιμη νόσο

A



B

	6 months	12 months	24 months	36 months	48 months
Discontinued	37	75	112	147	155
Ongoing but with a still shorter follow-up from baseline	39	71	172	221	266

Baseline variable	SRI-4 response at 6 months (n = 192 assessed)	
	OR (95% CI)	P
SLEDAI-2K score of ≥ 10	3.14 (2.033–4.860)	<0.001
SLE duration of ≤ 2 years	1.94 (1.078–3.473)	0.027
SDI score of 0	–	–
Musculoskeletal involvement	1.48 (0.868–2.512)	0.151
Skin involvement	0.42 (0.250–0.689)	0.001
Current smoker status	–	–

**Προϋπάρχουσα βλάβη οργάνων
επηρεάζει αρνητικά την επίτευξη
ύφεσης (odds ratio 0.32)**

Κλινική περίπτωση #1

- Γυναίκα 26 ετών, άτοκος
- ΣΕΛ από το 2018
- **Ενεργότητα** από: αρθρώσεις (σημαντική πολυαρθρίτιδα), αφθώδη στοματίτιδα, τριχόπτωση, κόπωση, αυξημένα anti-dsDNA
- **Αγωγή:** υδροξυχλωροκίνη 400 mg/ημέρα, σχήματα κορτικοστεροειδών
- **Δυσανεξία σε Αζαθειοπρίνη** (γριπώδης συνδρομή)

Ποιο το επόμενο βήμα;

1. Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης
2. Μεθοτρεξάτη
3. Μυκοφαινολικό
4. **Belimumab**

Κλινική περίπτωση #2

- Γυναίκα 31 ετών
- ΣΕΛ από το 2018
- Θετικά ANA 1:80, χαμηλοί τίτλοι C3/C4, αλωπεκία, αφθώδης στοματίτιδα, φ. Raynaud, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (Coombs+)
- **Αγωγή:** υδροξυχλωροκίνη 400 mg/ημέρα (στο παρελθόν κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη [διακοπή λόγω λευκοπενίας])
- Τιμές Hb ~8.0 g/dL, Ht 27%

Σε ενδεχόμενη επιδείνωση της αιματολογικής εικόνας, ποιο το επόμενο θεραπευτικό βήμα;

Rituximab: υψηλά ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης σε αυτοάνοσες κυτταροπενίες του ΣΕΛ

- Χρήση κυρίως μετά από αποτυχία σε πολλαπλά ανοσοκατασταλτικά (περιλαμβαν. της κυκλοφωσφαμίδης)
- Μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης

	Clinical response (6 months)
SLE (general)	CR: 46% Remission: 18% PR: 34% Increased activity: 15-20%
Neuropsychiatric SLE	CR: 90%
Hematologic SLE	CR: 61% (3 μήνες) PR: 26%
Lupus nephritis	CR: 51% PR: 34%



eular

LoE: 2b

GoR: C

Md Yusof MY, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:1829–36
Cobo-Ibáñez T, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44: 175-85
Serris A, et al. *Am J Hematol*. 2018; 93: 424-9
McCarthy EM, et al. *Rheumatology*. 2018; 57: 470-9
Alshaitki F, et al. *Eur J Rheumatol*. 2018; 5: 118-26
Gracia-Tello B, et al. *Lupus Sci Med*. 2017; 4: e000182

Κλινική περίπτωση #3

- Άνδρας 19 ετών με ΣΕΛ (ANA+, anti-dsDNA++, χαμηλοί τίτλοι C3/C4, anti-Ro/SSA+, anti-Sm+)
- 05/2020: διάγνωση με **νεφρίτιδα** λύκου (ΓΝ Χανίων).
- **Μικτή class V + IV** (μηνοειδείς σχηματισμοί 30%, δείκτης ενεργότητας 18, χρονιότητας 1)

	20/05/2020
SCr (mg/dL)	1.8
UPCR	3800
RBCs (ούρα)	70-80
S-Albumin (g/dL)	3.2
Αιματοκρίτης (%)	33
Τιμές αρτηρ. πίεσης	130-140/80
Anti-dsDNA (IU/ml)	>300
Κορτικοειδή (mg/dL)	500 mg x3 → 80 mg/ημέρα
Λοιπή αγωγή	

Κλινική περίπτωση #3

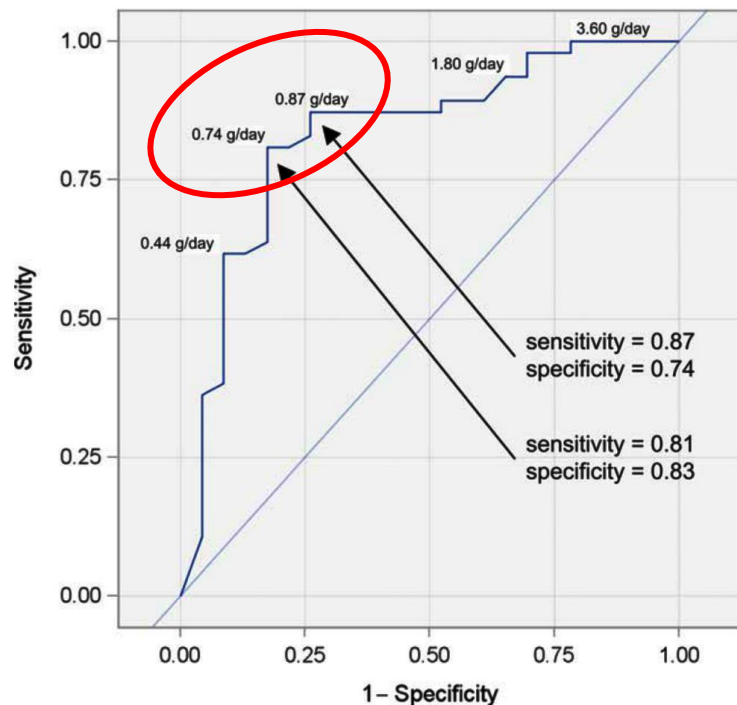
- Άνδρας 19 ετών με ΣΕΛ (ANA+, anti-dsDNA++, χαμηλοί τίτλοι C3/C4, anti-Ro/SSA+, anti-Sm+)
- 05/2020: διάγνωση με **νεφρίτιδα** λύκου (ΓΝ Χανίων).
- **Μικτή class V + IV** (μηνοειδείς σχηματισμοί 30%, δείκτης ενεργότητας 18, χρονιότητας 1)

	20/05/2020	23/07/2020
SCr (mg/dL)	1.8	1.6
UPCR	3800	3500
RBCs (ούρα)	70-80	60
S-Albumin (g/dL)	3.2	3.6
Αιματοκρίτης (%)	33	37
Τιμές αρτηρ. πίεσης	130-140/80	130/80
Anti-dsDNA (IU/ml)	>300	216
Κορτικοειδή (mg/dL)	500 mg x3 → 80 mg/ημέρα	80 mg/ημέρα
Λοιπή αγωγή		HCQ 200 mg/d MMF 2000 mg/d

Είναι ανθεκτική η νόσος;

Πρέπει να τροποποιηθεί η αγωγή και πώς;

Χαμηλό επίπεδο πρωτεϊνουρίας - σε συνδυασμό με σταθερή/βελτιωμένη νεφρική λειτουργία - στο 1 έτος προβλέπουν καλή νεφρική πρόγνωση



Αποτυχία βελτίωσης της πρωτεϊνουρίας σύμφωνα με τον ορισμό της EULAR/ERA-EDTA σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΧΝΝ

Variables	Multivariable		
	Regression coefficients <i>βs.e.^b</i>	OR (95% CI)	p value
Hypertension			
Initial eGFR			
Crescents			
Class IV LN	2.702 (1.089)	14.90 (1.77–126)	0.013
Interstitial fibrosis ≥25%	1.770 (0.763)	5.87 (1.32–26.16)	0.020
Lack of complete or partial response (12 month)	2.780 (0.744)	16.30 (3.74–71.43)	<0.001
2 nd flare	1.503 (0.720)	4.5 (1.10–18.44)	0.037

«Treat-to-target» στη Νεφρίτιδα ΣΕΛ

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Lack of **partial renal response by 12 weeks** after induction therapy predicts poor renal response and systemic damage accrual in lupus nephritis class III or IV



Hanaoka H, et al. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19(1):4



	Στόχος
~3 μήνες	↓ UPCR κατά 25%
~6 μήνες	↓ UPCR κατά 50%
~12 μήνες	UPCR < 0.5–0.7

ΓFR φυσιολογική
±10%

Ann Rheum Dis. 2020; 79(6): 713-23

Πόσο αποτελεσματικές είναι οι συμβατικές θεραπείες στη νεφρίτιδα λύκου;

Complete response rates in the Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT), the ACCESS Trial, and the Aspreva Lupus Management Study (ALMS), using the same response criteria. Analysis of study subjects with proteinuria >1 gm/24 hours at baseline.

	<u>Proteinuria at Baseline</u> [*] (>3 gm/24 hr)	<u>Complete Response Rate</u> [†] (at 6 mos)
ELNT-Low dose (n=36)	42%	25%
ELNT-High dose (n=38)	45%	24%
ACCESS (n=66)	52%	23%
ALMS-MMF (N=169)	57%	21%
ALMS-CTX (N=171)	60%	22%

^{*} Percent of subjects with proteinuria >3 gm/24 hours at baseline. [All subjects with proteinuria >1 gm/24 hours at baseline were included in the analysis.]

[†] Complete response was defined as proteinuria ≤0.5 gm/24 hours and no deterioration in serum creatinine (defined as no more than 0.2 mg/dL increase compared to baseline)

Wofsy D, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(5): 1144-6

**Στα 2 έτη, η νεφρική ανταπόκριση είναι ≈70-80% →
Βελτιωμένη – αλλά σταθερή τα τελευταία έτη – επίπτωση της
ΧΝΝ και νεφρικής νόσου τελικού σταδίου**

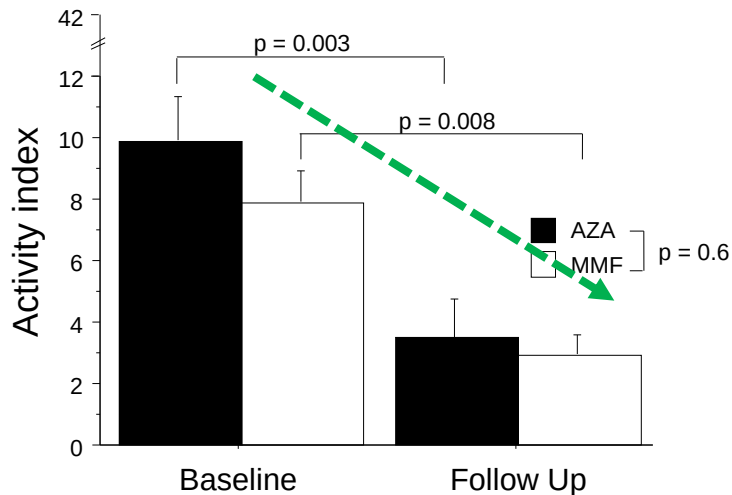
Νεφρίτιδα λύκου: «ανεκπλήρωτες ανάγκες» (I)

Table 2 Renal parameters, treatment and chronic damage in the Euro-Lupus Nephritis Trial Cohort at 10 years of follow-up

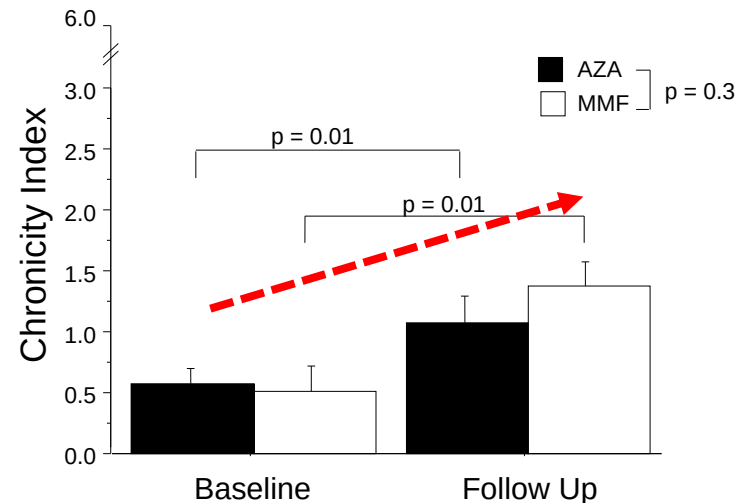
	All	IVCY	
		High dose	Low dose
Current serum creatinine (mg/dl)	1.0 (0.5)	1.0 (0.4)	1.0 (0.6)
Current 24 h proteinuria (g)	0.6 (1.2)	0.6 (1.3)	0.5 (1.0)
Ongoing GC therapy (% of patients)	73	71	75
Ongoing IS therapy (% of patients)	56	59	53
Ongoing BP lowering therapy (% of patients)	68	68	67
Additional IS drugs ever received† (n)	0.7 (0.9)	0.7 (0.9)	0.7 (0.9)
Ever received MMF (% of patients)	30	30	29
Cumulative IVCY dose (g)	7.6 (2.5)	9.5 (2.5)	5.5 (4.8)*
Current SLICC/ACR DI (score)	1.1 (1.1)	1.0 (1.2)	1.1 (1.1)
Cumulative cardiac/arterial events (n patients)	7	4	3
Cumulative cancers (n patients)	7	1	6

Νεφρίτιδα λύκου: «ανεκπλήρωτες ανάγκες» (II)

MAINTAIN - Renal pathology - Activity index

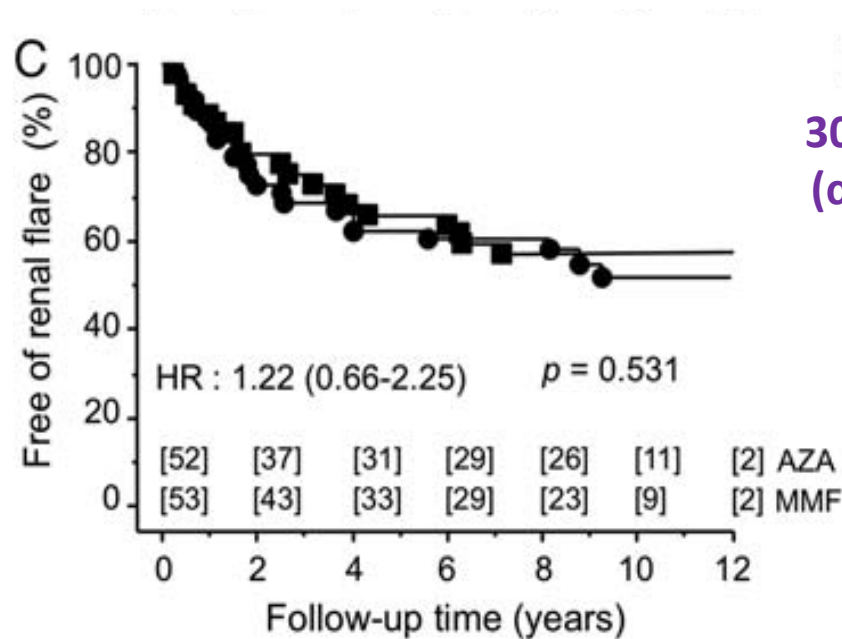


MAINTAIN - Renal pathology - Chronicity index



Νεφρίτιδα λύκου: «ανεκπλήρωτες ανάγκες» (III)

MAINTAIN trial

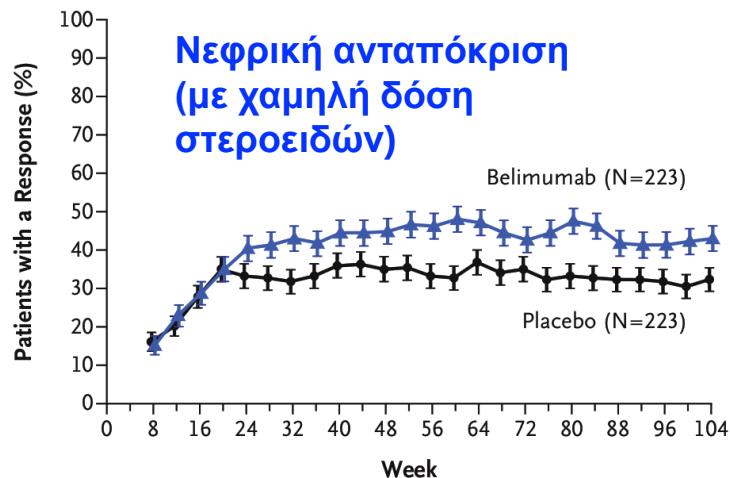


30 – 40% υποτροπές
(αγωγή συντήρησης
με AZA)

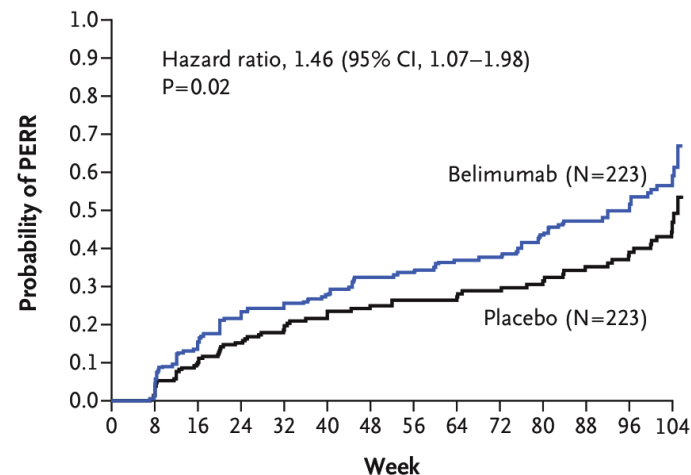
Ποιο μπορεί να είναι το όφελος από την (πρώιμη)
χρήση των βιολογικών παραγόντων στη νεφρίτιδα
ΣΕΛ;

Συνδυασμός του belimumab με τη συμβατική θεραπεία στην ενεργό νεφρίτιδα ΣΕΛ

A PERR over Time



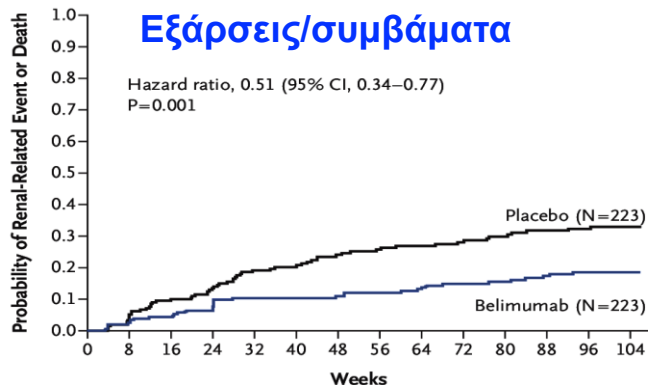
B Probability of PERR



No. at Risk

Belimumab	211	170	150	128	117	106	102	91	81	72	61	55	33
Placebo	207	182	165	135	120	107	97	93	84	78	68	64	43

A



No. at Risk

Placebo	203	185	175	154	147	137	129	126	120	116	112	110	78
Belimumab	209	192	186	167	162	159	157	151	142	139	133	130	102

Η πρώτη μελέτη που σχεδιάστηκε με εξαρχής χορήγηση βιολογικού παράγοντα στο ΣΕΛ !!

Γενικευμένη χρήση σε όλες τις περιπτώσεις νεφρίτιδας;;;

Αντί συμπερασμάτων

Πόσο νωρίς οι βιολογικοί παράγοντες;

- **Σημασία έχει η στρατηγική!** → τακτική αξιολόγηση της νόσου, στόχος η ύφεση/χαμηλή ενεργότητα, περιορισμός των υποτροπών, καθόλου ή πολύ χαμηλές δόσεις στεροειδών
- Θα σκεφτώ την **πρώιμη έναρξη του belimumab** στο ΣΕΛ με: (α) **υψηλή ενεργότητα** (πχ, από πολλαπλά όργανα, με **ανοσολογική ενεργότητα**), (β) **ιστορικό υποτροπών**, (γ) **ανάγκη για συνεχή χρήση ή αδυναμία ελάττωσης των στεροειδών**, και (δ) σε νεαρούς ασθενείς με **πρώιμη νόσο**
- Στη **νεφρίτιδα ΣΕΛ**, θα σκεφτώ την πρώιμη έναρξη του belimumab σε: (α) **ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για τοξικότητα από στεροειδή**, (β) σε υπερπλαστική νεφρίτιδα που η **συμβατική θεραπεία δεν οδηγεί στην αναμενόμενη μείωση της πρωτεϊνουρίας ή/και των στεροειδών (εντός των πρώτων 3-12 μηνών)**, και (γ) σε συνύπαρξη εξω-νεφρικής ενεργότητας (πχ, αρθρίτιδα)
- Το μέλλον: **βιοδείκτες!**