



**Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση με στόχο τον έλεγχο της νόσου**

## **Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος**

**Αντώνης Φανουριάκης**  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ Αττικών

16 Ιουνίου 2023

## Δήλωση συμφερόντων

**Τα τελευταία 2 έτη έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις εταιρείες : Abbvie, Amgen, Pfizer, Lilly, Genesis-Pharma, Novartis, UCB, GSK, Aenorasis, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim**

**Για τη συγκεκριμένη ομιλία έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την GSK**

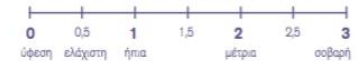
# Περίπτωση ασθενούς #1 (2005-2010)

Γυναίκα 31 ετών

- ΣΕΛ από 5ετίας
- Σοβαρή θρομβοπενία στην έναρξη (10000 PLTs/μl) (IVIg)

- Τα τελευταία 2 έτη:
- Αρθρίτιδα
- Κόπωση
- Τριχόπτωση
- Υποτροπές εξανθήματος προσώπου
- Χαμηλα C3/C4 – Θετικά dsDNA
- Pz  $\geq$  10 mg/ημέρα – HCQ 400 mg/ημέρα

ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ - (Σφαιρική εκτίμηση ιατρού)



ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ SLEDAI-2K: Συνολική βαθμολογία

8 <input type="checkbox"/> Οπτική νευρίτιδα	4 <input type="checkbox"/> Πρωτεϊνουρία >0,5g/24hr
8 <input type="checkbox"/> Ψυχωτική διαταραχή	4 <input type="checkbox"/> Πυουρία (>5 κ.ο.π.)
8 <input type="checkbox"/> Οξεία σύγχυση/διαταραχή επ. συνείδησης	2 <input type="checkbox"/> Δερματικό εξάνθημα λύκου
8 <input type="checkbox"/> Επιληπτικοί σπασμοί	2 <input type="checkbox"/> Τριχόπτωση
8 <input type="checkbox"/> Κρανιακή νευροπάθεια (αισθητική/κινητική)	2 <input type="checkbox"/> Έλκη στοματικού ή ρινικού βλεννογόνου
8 <input type="checkbox"/> Εμμένουσα κεφαλαλγία λύκου	2 <input type="checkbox"/> Πλευρική συλλογή
8 <input type="checkbox"/> Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (μη αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας)	2 <input type="checkbox"/> Περικαρδίτιδα
8 <input type="checkbox"/> Αγγειίτιδα (δέρματος ή σπλαχνική)	2 <input type="checkbox"/> ↓ τίτλοι C3/C4
4 <input type="checkbox"/> Αρθρίτιδα σε > 2 αρθρώσεις	2 <input type="checkbox"/> ↑ τίτλοι anti-dsDNA
4 <input type="checkbox"/> Μυοσίτιδα	1 <input type="checkbox"/> Πυρετός >38°C
4 <input type="checkbox"/> Κύλινδροι ούρων (κοκκώδεις ή ερυθρών)	1 <input type="checkbox"/> Θρομβοπενία <100.000/μL
4 <input type="checkbox"/> Αιματοουρία (σπειραματική >5 ερυθρά κ.ο.π.)	1 <input type="checkbox"/> Λευκοπενία <3.000/μL

**Σημείωση:** Η σφαιρική εκτίμηση ιατρού πρέπει να συμπληρώνεται **πριν** τον δείκτη ενεργότητας SLEDAI-2K. Οι κλινικές εκδηλώσεις βαθμολογούνται **μόνο όταν αποδίδονται** στο ΣΕΛ και είναι δυνητικά αναστρέψιμες.

# Περίπτωση ασθενούς #1 συν.

- **Προσθήκη AZA**
- *6 μήνες μετά:* Παραμονή των ίδιων συμπτωμάτων σε άλλοτε άλλη ένταση :
  - Αρθρίτιδα
  - Κόπωση
  - Τριχόπτωση
  - Υποτροπές εξανθήματος προσώπου
  - Χαμηλα C3/C4
- **Αλλαγή AZA σε MTX**

# Περίπτωση ασθενούς #1 συν.

*1 χρόνο μετά:* Κάποια βελτίωση στην ένταση της αρθρίτιδας, αλλά:

- Κόπωση
- Εξάνθημα προσώπου
- Έλκη στόματος
- Μόνιμη ορολογική ενεργότητα
  
- **Σταθερή η αδυναμία μείωσης της ημερήσιας δόσης Pz < 10 mg/ημέρα – λήψη HCQ + GCs**
  
- **Δοκιμαστική αλλαγή MTX σε CsA**
  - Υπέρταση – Υπερτρίχωση
  - Διακοπή μετά από 6 μήνες
  
- 1 χρόνο μετά: **Ανάπτυξη νεφρίτιδας τάξης III**

# Περίπτωση ασθενούς 2 (2019)

---

- Γυναίκα 35 ετών
  - Οικογενειακό ιστορικό: μητέρα ΣΕΛ
  - ΤΕΠ:
    - Πυρετός έως 38.5 °C
    - Κόπωση, δυσκαμψία
    - Επώδυνη λεμφαδενοπάθεια
    - Αρθραλγίες ΠΧΚ & άκρων χειρών
- Από 7ημέρου

## Κλινική Εξέταση:

- Αρθρίτιδα ΠΧΚ
- Τραχηλική & μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια
- Εξέταση λοιπών συστημάτων: κφ

Hct: 25.2 %	WBC: 3360 K/μL	ESR: 40 mmHg	C3: 0,78
Hb: 8.1 g/dL	Neut: 1830 K/μL	ANA: 1/1280	C4: 0,08
↓ MCV, MCH, ↑ RDW	CRP: 6 mg/L	Anti-dsDNA: 255,49 IU/ml	Coombs (+)

Στοιχεία από ασθενή με βάση το αρχείο της Δ' ΠΠΚ, ΠΓΝ Αττικών

## Περίπτωση ασθενούς 2 (2019)

---

- Γυναίκα 35 ετών
- **Διάγνωση:** Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

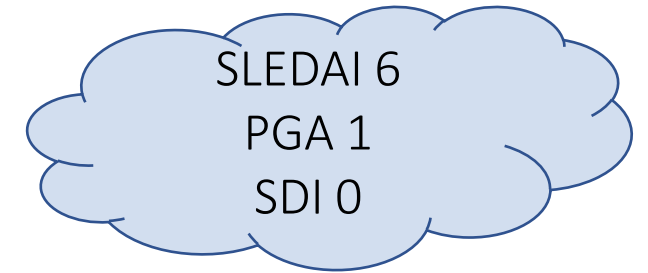


- Αρχική αγωγή HCQ +πρεδνιζόνη 20 mg/ημέρα με σταδιακό tapering
- Βελτίωση, αλλά στο tapering της πρεδνιζόνης ξανά εμπύρετο, λεμφαδενοπάθεια και αρθρίτιδα
- Ορολογική ενεργότητα
- Προσθήκη AZA 2 mg/Kg

## Περίπτωση ασθενούς 2 (2019)

---

- Γυναίκα 35 ετών
- **Διάγνωση:** Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος



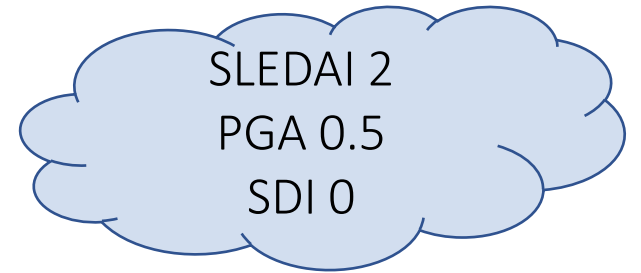
- 4 μήνες μετά (ακόμη στο πρώτο έτος από τη διάγνωση)
- Αδυναμία μείωσης κορτιζόνης κάτω από 10 mg/ημέρα χωρίς υποτροπή του εμπυρέτου
- Εμμένουσα ορολογική ενεργότητα
- Προσθήκη SC belimumab 200 mg/εβδομάδα



# Περίπτωση ασθενούς 2 (2019)

---

- Γυναίκα 35 ετών
- **Διάγνωση:** Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

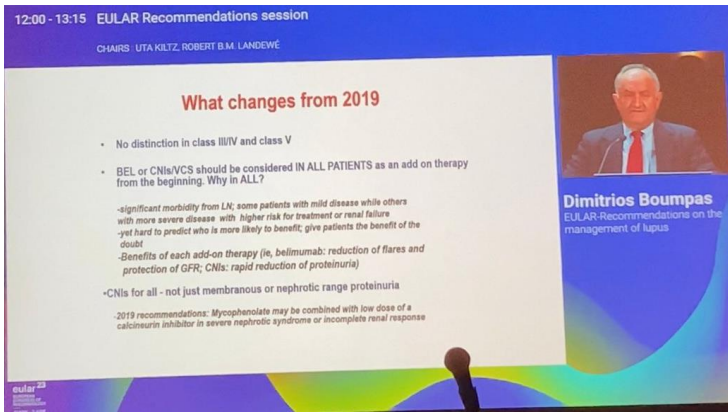


- **6 μήνες μετά**

- Υποχώρηση εμπυρέτου – Χωρίς υποτροπή λεμφαδενοπάθειας
- Απουσία κλινικής ενεργότητας (κλινικό SLEDAI 0)
- Βελτίωση (όχι φυσιολογικοποίηση) C3, C4, anti-dsDNA

- **3 έτη μετά**

- Πλήρης διακοπή κορτιζόνης
- SLEDAI 2 (C3,C4) – Κλινικό SLEDAI 0 – Αγωγή με belimumab και HCQ μόνο



# 2023 EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus

**Dimitrios T. Boumpas, MD, FACP**  
*On behalf of the EULAR Task Force on SLE*

**Milan, 3/6/2023**

# Γενικές αρχές (overarching principles)



	LoA, Mean (SD)
A. SLE requires multidisciplinary, individualized management with patient education and shared decision-making, taking into consideration the costs to patient and society.	9.88 (0.40)
B. SLE disease activity should be assessed at each clinic visit (the frequency depending on physician's discretion), with evaluation of organ damage (at least annually), using validated instruments.	9.74 (0.63)
C. Non-pharmacologic interventions, including sun protection, smoking cessation, healthy, balanced diet, regular exercise, and measures to promote bone health are important to improve long-term outcomes	9.90 (0.37)
D. Pharmacological interventions are directed by patient characteristics, type and severity of organ involvement, treatment-related harms, comorbidities, risk for progressive organ damage, and patient preferences.	10 (0)
E. Early SLE diagnosis (including serological assessment), regular screening for organ involvement (especially nephritis), <b>prompt initiation of treatment aiming at remission (or low disease activity if this is not possible)</b> , and strict adherence to treatment, are essential to <b>prevent flares and organ damage, improve prognosis, and enhance quality of life.</b>	9.81 (0.51)

# Ύφεση και χαμηλή ενεργότητα νόσου στον ΣΕΛ

## DORIS

### Remission (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.

DORIS = Definition of remission in systemic lupus erythematosus; GC = glucocorticoids; PGA = physician global assessment; RCTs = randomised controlled trials; SLEDAI = Systematic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Adapted from:

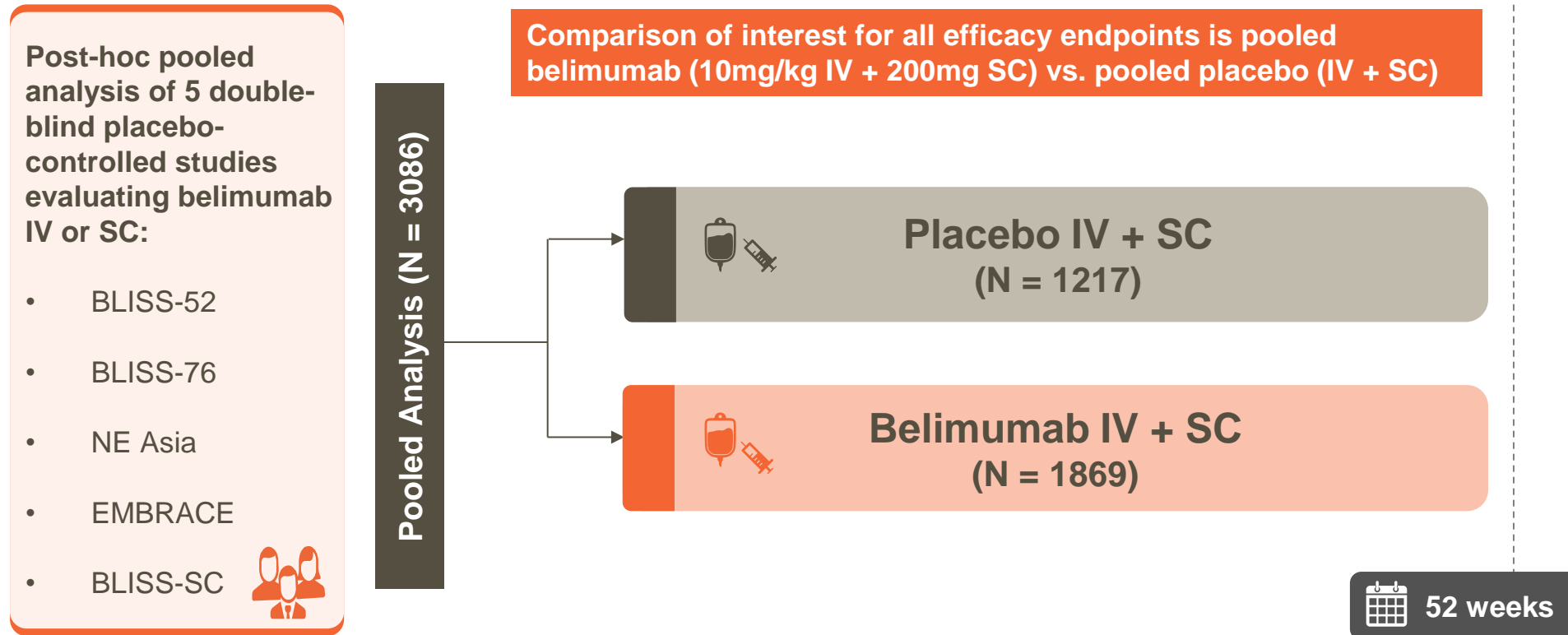
1. Sánchez ARP, et al. Nat Rev Rheumatol 2022;18:146–157;
2. van Vollenhoven RF, et al. Lupus Sci Med 2021;8:e000538;
3. Franklyn, K. et al. Ann Rheum Dis 2016; 75;1615–1621.

## Στόχος της Θεραπείας στο ΣΕΛ: Χαμηλή ενεργότητα ή ύφεση

	Μείωση του κινδύνου για συσσώρευση βλάβης	
	Ύφεση	Χαμηλή ενεργότητα
	Κλινικά ανενεργός νόσος (κλινικό SLEDAI-2K=0) Pz ≤5 mg/ημέρα	SLEDAI-2K ≤4 & PGA ≤1 Pz ≤7.5 mg/ημέρα
Ugarte-Gil et al, Ann Rheum Dis, 2017	40%	34%
Zen et al, Ann Rheum Dis, 2018	41%	10%
Tsang-A-Sjoe et al, Rheumatology, 2017	80%	48%
Polachek et al, Arthritis Care Res, 2017	Συγκρίσιμος κίνδυνος	

**Συνολικά:** Συγκρίσιμα, αν και η ύφεση φαίνεται να σχετίζεται με ακόμη μικρότερο κίνδυνο για βλάβη

# Be-SLE: Συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων αποτελεσματικότητας



Statistical methodology varied depending on the endpoint assessed

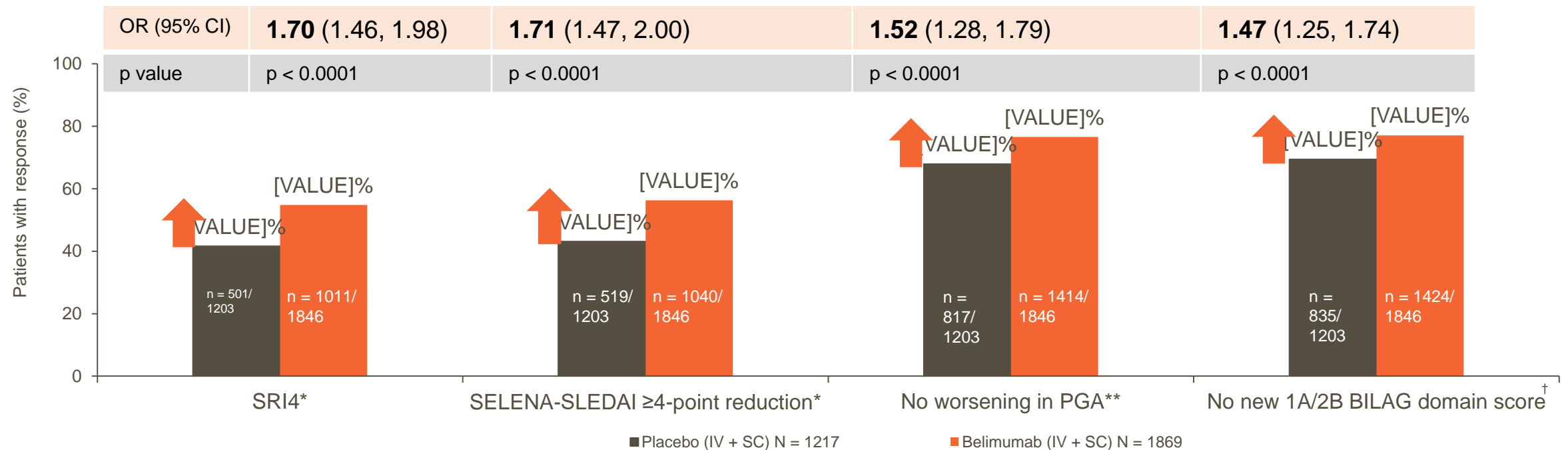
The analysis included 1869 and 1217 pts receiving BEL and PBO, respectively. Most pts were female (94.4%), with a median age of 36.0 years (range 18–77 years); baseline demographics and disease characteristics were balanced between groups

Be-SLE= Belimumab Summary of Lupus Efficacy; BLISS= Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus; EMBRACE= Efficacy and Safety of Belimumab in Black Race Patients With Systemic Lupus Erythematosus; FACIT= Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IV= Intravenous; NE= Northeast; SC= Subcutaneous; SRI4= SLE Responder Index 4

Petri M A, et al., POS 0183 THE EFFECT OF BELIMUMAB ON SRI-4 RESPONSE IN MULTIPLE SUBGROUPS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS OF A LARGE INTEGRATED ANALYSIS POS 0183  
3.6.22 / EULAR congress 2022

# Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς υπό belimumab πέτυχαν ανταπόκριση με βάση το SRI4 τη εβδομάδα 52

## Response rates for SRI4 and components



This graph was independently created by GSK from the original data.

\*Logistic regression model with covariates for treatment group, study and baseline SELENA-SLEDAI score ( $\leq 9$  vs  $\geq 10$ ); \*\* Baseline PGA also include in the model; <sup>†</sup>Baseline BILAG domain involvement (at least 1A/2B vs at most 1B) also included in the model

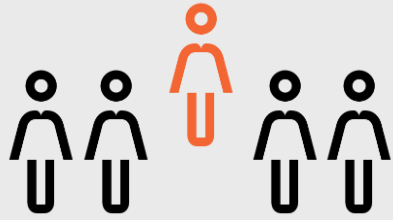
BILAG= British Isles Lupus Assessment Group; SRI4= SLE Responder Index 4; IV= Intravenous; PGA= Patient Global Assessment; SC= Subcutaneous; SELENA= Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Petri M A , et al., POS 0183 THE EFFECT OF BELIMUMAB ON SRI-4 RESPONSE IN MULTIPLE SUBGROUPS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS OF A LARGE INTEGRATED ANALYSIS POS 0183

3.6.22 / EULAR congress 2022

# BLISS-52 and -76 LTE studies: Μεθοδολογία

The BLISS-52 and -76 long-term extensions continued the study of patients from these Phase III belimumab trials over 5 years



## Key inclusion/exclusion criteria for BLISS-52/76 Phase III trials<sup>1,2</sup>

- Diagnosis of SLE by ACR criteria
- SELENA-SLEDAI  $\geq 6$
- Positive auto-antibodies at screening
- On stable standard therapy for SLE
- Severe active CNS lupus and lupus nephritis excluded

BLISS-52:<sup>1</sup> 52 weeks

BLISS-76:<sup>2</sup> 76 weeks

Placebo  
IV belimumab 1 mg/kg  
IV belimumab 10 mg/kg

Long-term, open-label, continuation studies<sup>a,3</sup>

**BEL112233:**  
US patients  
from BLISS-76

**BEL112234:**  
US and non-US patients from  
BLISS-52 and BLISS-76

All patients eventually received 10 mg/kg

**GSK201223:**  
Pooled analysis of data taken at yearly intervals from both studies

Propensity score matching (PSM) was used to match patients treated with belimumab in the LTE studies with patients from an external SLE cohort<sup>b</sup> treated with ST only, over a 5-year period<sup>4</sup>

PSM with observational cohorts provides an **ethical, scientifically valid** method of evaluating treatment effects<sup>5</sup>

PSM analysis **minimizes bias** between samples, and allows treatment outcomes to be compared between **matched samples**<sup>5</sup>



<sup>a</sup>Exclusion criteria included any significant, unstable, uncontrolled, acute, or chronic disease not due to SLE, or experienced an adverse event in the parent study that could put the patient at undue risk.

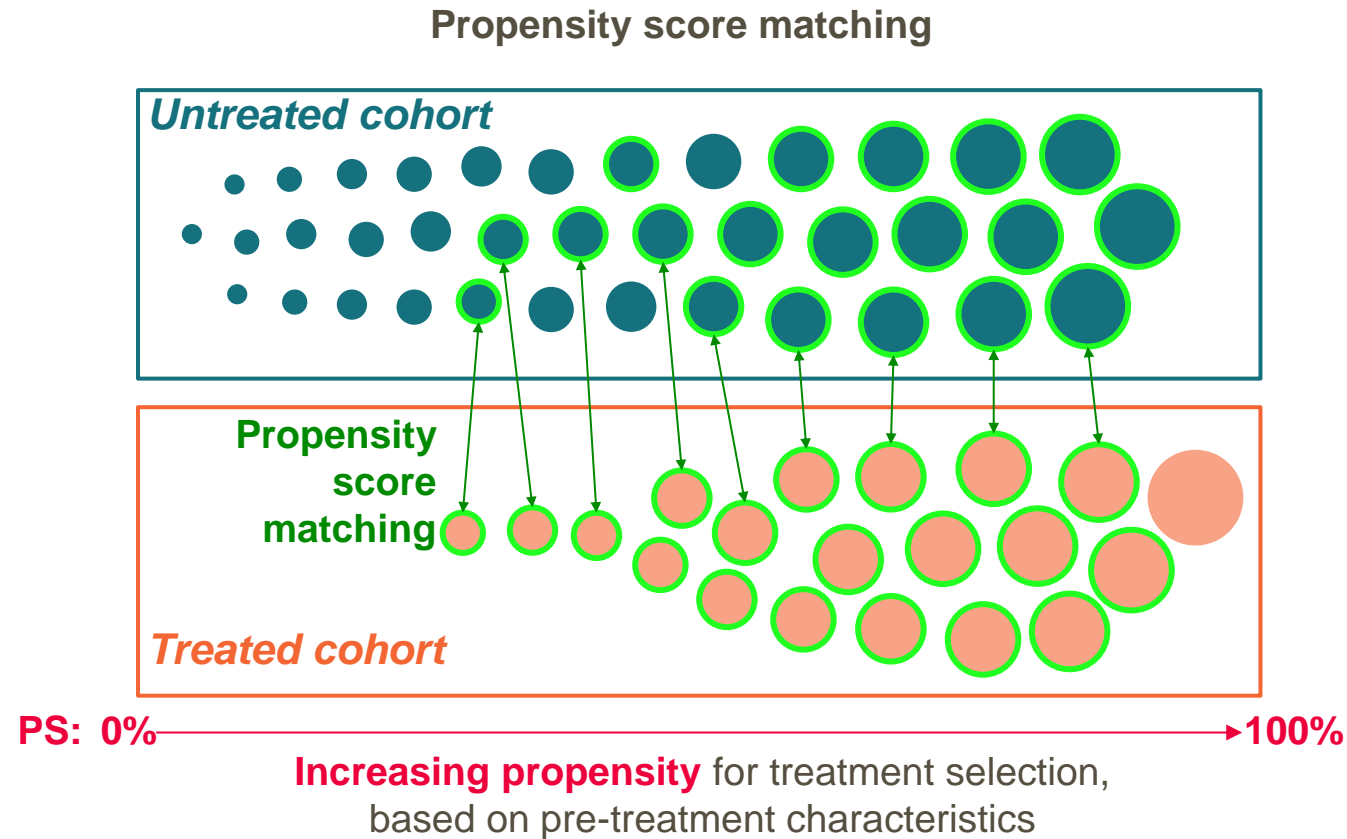
<sup>b</sup>the Toronto Lupus Cohort

ACR = American College of Rheumatology; CNS = central nervous system; IV = intravenous; LTE = long-term extension; SELENA = Safety Of Estrogens In Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI = SLE Disease Activity Index.

1. Navarra SV, et al. Lancet. 2011;377:721–731. 2. Furie R, et al. Arthritis Rheum. 2011;63:3918–3930. 3. Bruce IN, et al. Lupus. 2016;25:699–709. 4. Urowitz MB et al. Ann Rheum Dis. 2019 Mar;78(3):372-379. 5. Hsu CY et al. Rheumatology (Oxford). 2017 Dec 1;56(12):2212-2221.

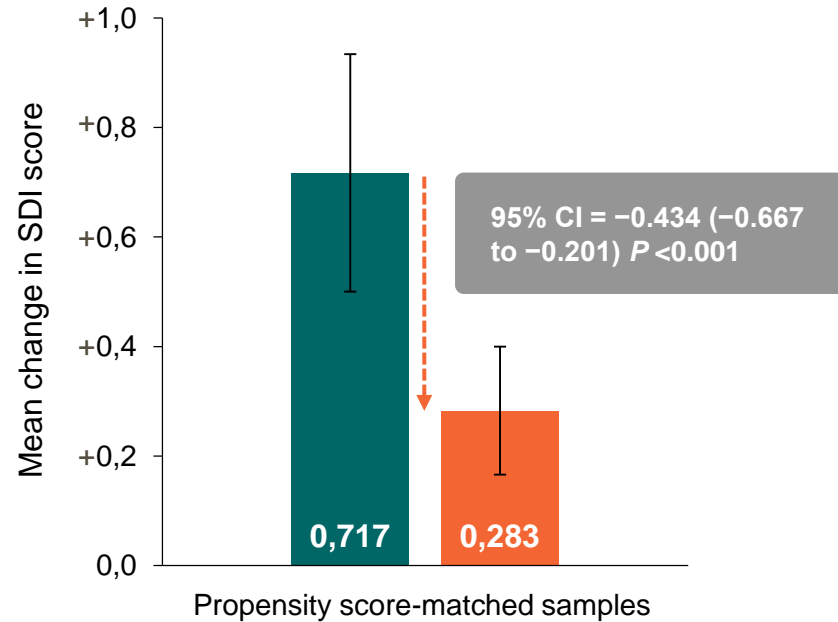


Το σκορ κλίσης αντιστοίχισης (Propensity Score Matching - PSM) με σειρές ασθενών είναι μία επιστημονικά έγκυρη μέθοδος εκτίμησης της θεραπευτικής επίδρασης, μετά από ελαχιστοποίηση του treatment bias



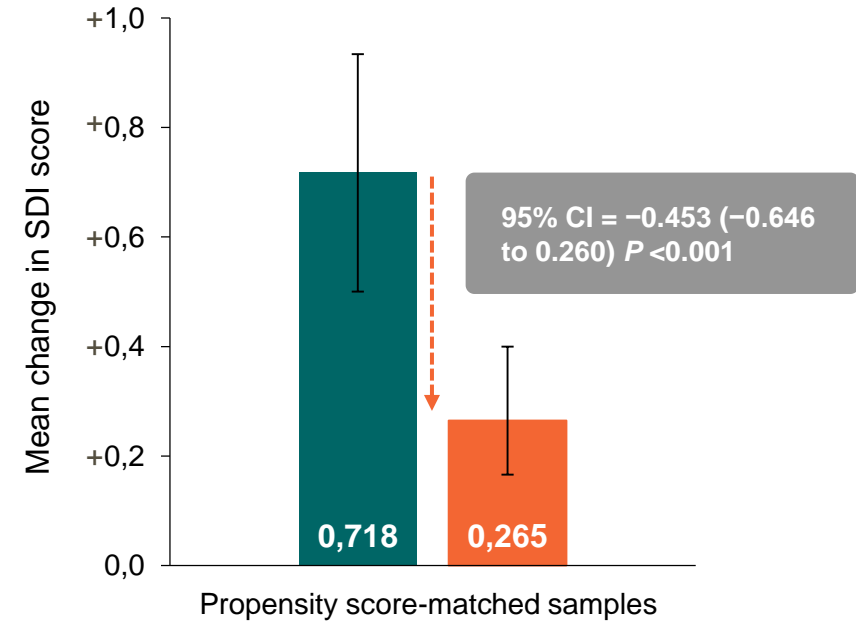
# Μικρότερη συσσώρευση βλάβης με το belimumab σε σχέση με ιστορικά controls (κοόρτη Toronto)

**Primary PSM analysis of BEL112233:**  
change in SDI score at 5 years<sup>1</sup>



● Standard therapy alone (n = 99) ● Belimumab + standard therapy (n = 99)

**Primary PSM analysis of BEL112234:**  
change in SDI score at 5 years<sup>2</sup>



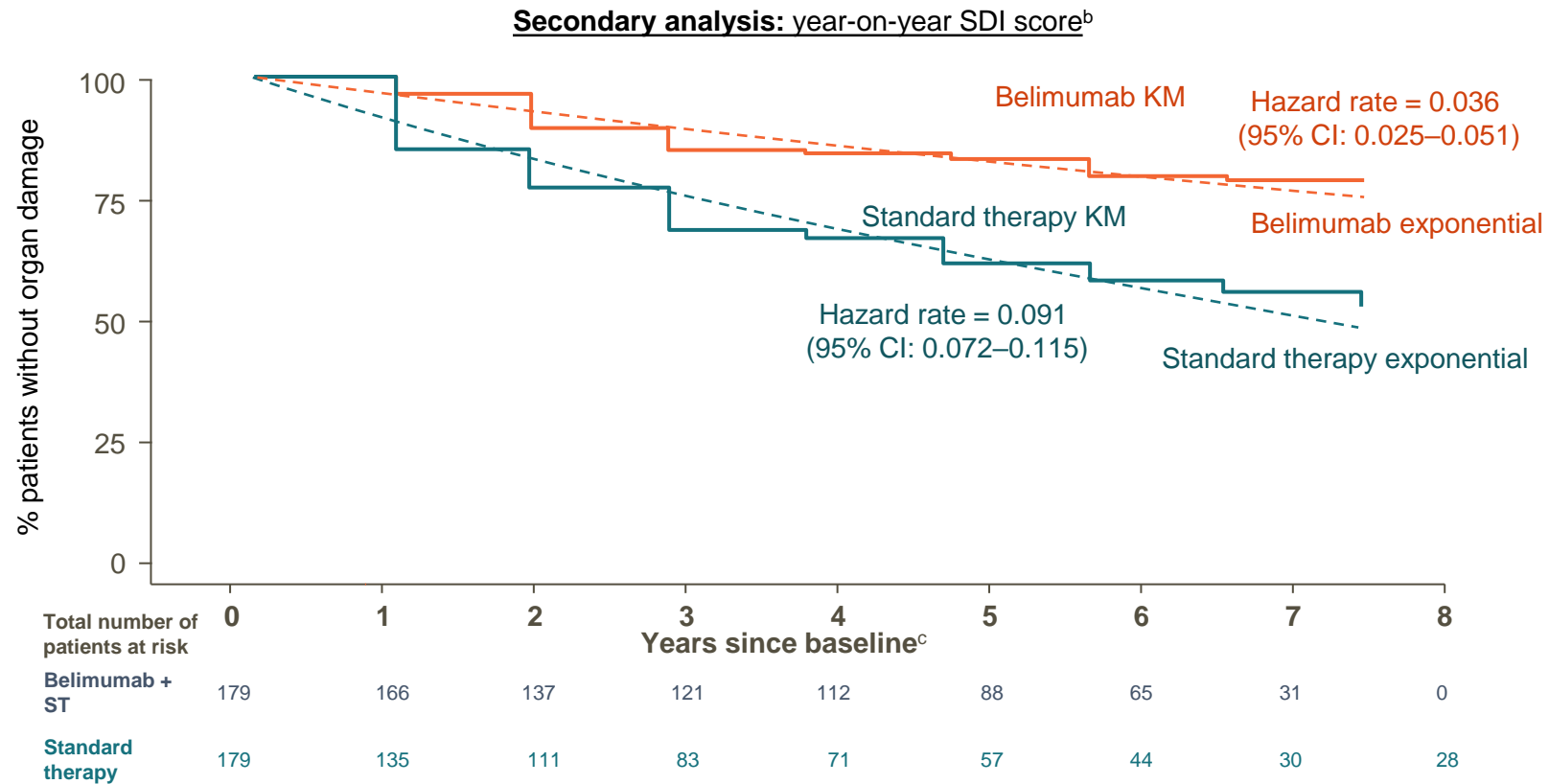
● Standard therapy alone (n = 181) ● Belimumab + standard therapy (n = 181)

<sup>a</sup>PSM analyses were used to compare outcomes in the US BLISS-52 and -76 long-term extension studies with those from the Toronto Lupus Cohort, which was chosen based on the cohort size, extent of organ damage, severity of SLE disease activity, and as belimumab was not available to these patients. Limitations include: the post hoc nature of analysis; results may not be generalizable to countries other than the US and Canada; PSM can only match patients on known, recorded variables.

CI = confidence interval; PSM = propensity score matching; SDI = SLICC/ACR Damage Index; SLICC/ACR = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology; ST = standard therapy

1. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis. 2019;78:372-379. 2. Urowitz MB, et al. Lupus Sci Med. 2020;7:e000412.

# Μικρότερη συσσώρευση βλάβης με το belimumab σε σχέση με ιστορικά controls (κοόρτη Toronto)



<sup>b</sup>179 patients from the BLISS LTE study were 1:1 propensity score-matched with 179 patients from the TLC for the 1-year secondary analysis. These PS-matched samples were well balanced, with a percentage bias <5% for all but one variable and <10% for all variables (mean bias = 2.2%). <sup>c</sup>Years are 48 weeks in length.

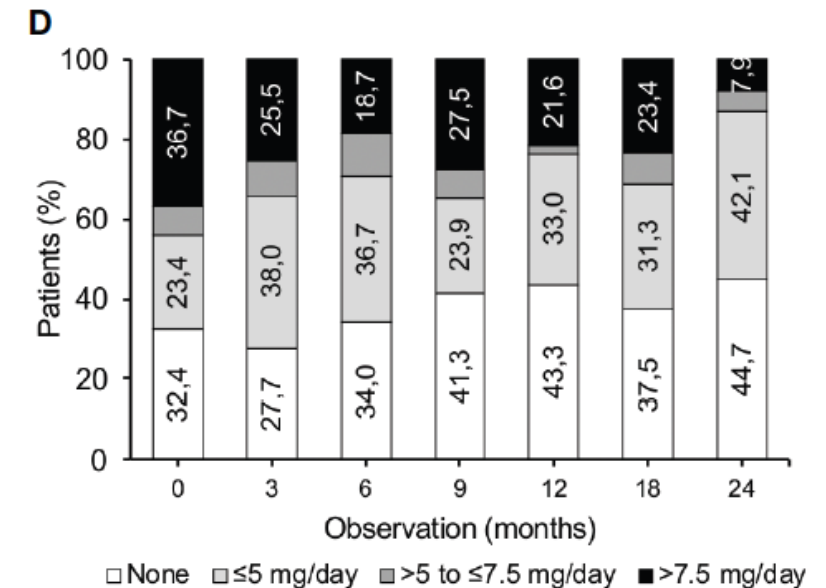
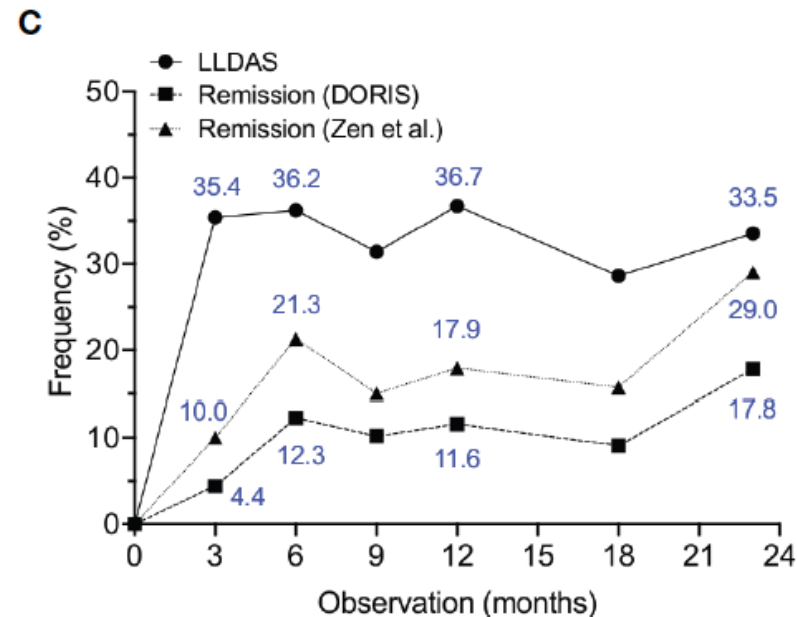
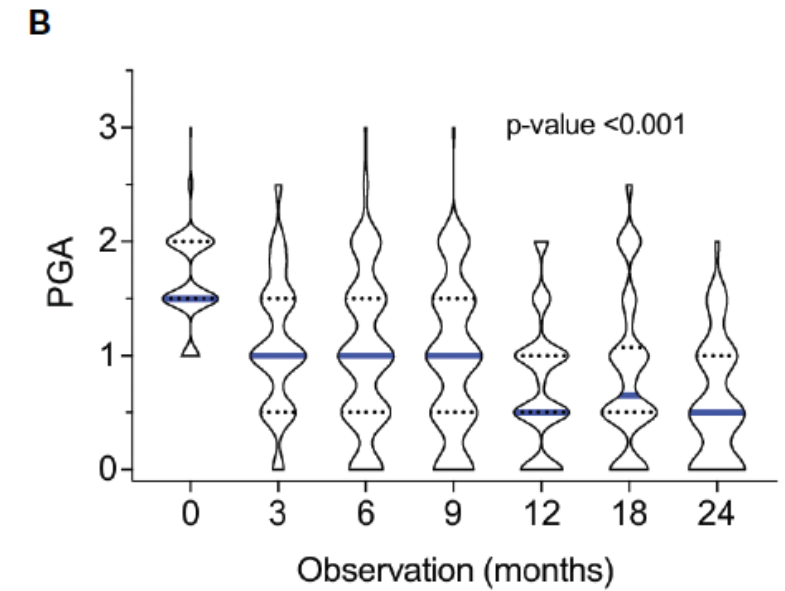
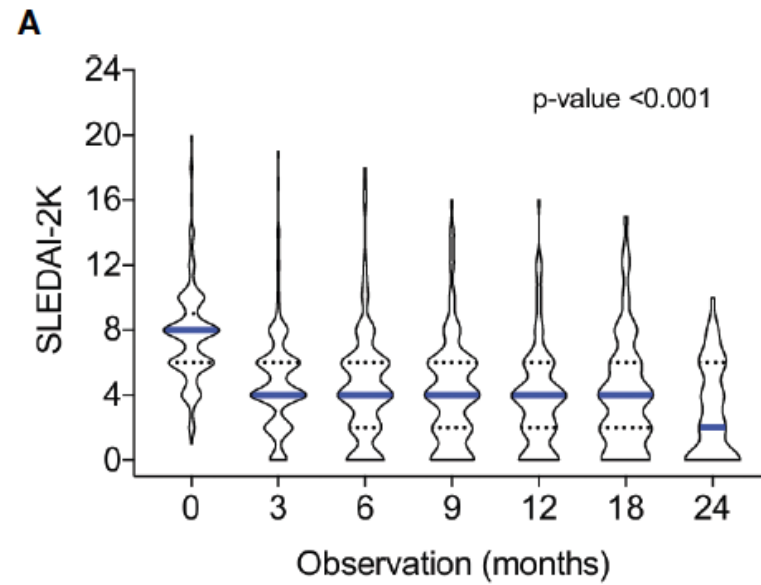
<sup>a</sup>PSM analysis was used to compare outcomes in the US BLISS-52 and -76 LTE studies with those from the Toronto Lupus Cohort, which was chosen based on the cohort size, extent of organ damage, severity of SLE disease activity, and as belimumab was not available to these patients. Limitations include: the post-hoc nature of analysis; results may not be generalizable to countries other than the US and Canada; PSM can only match patients on known, recorded variables. CI = confidence interval; KM = Kaplan–Meier; LTE = long-term extension; PSM = propensity score matching; SDI = SLICC/ACR Damage Index; SLICC/ACR = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology; ST = standard therapy.

1. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis. 2019;78:372–379.

# Belimumab: Ελληνικά δεδομένα

188 ασθενείς

	N (%) or median (IQR) <sup>1</sup>
Gender (female)	180 (95.7)
Age (years)	48.4 (19.5)
Disease duration (years)	6.2 (9.5)
Non smokers	91 (48.4) <sup>1</sup>
Previous treatments (excluding glucocorticoids)	
Hydroxychloroquine	148 (78.7)
Methotrexate	137 (72.9)
Leflunomide	34 (18.1)
Calcineurin inhibitors	16 (8.5)
Azathioprine	102 (54.3)
Mycophenolate	26 (13.8)
Thalidomide	4 (2.1)
Cyclophosphamide	33 (17.6)
Rituximab	20 (10.6)
IVIG	7 (3.7)
Other biologics	4 (2.1)
Disease state	
SLEDAI-2K	8 (3)
SLEDAI-2K ≥10	43 (22.9)
Active serology <sup>2</sup>	70 (37.2)
PGA	1.5 (0.5)
Organ damage (SDI >0)	74 (39.4)



## Οδηγία 2: Χρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών

Δόση συντήρησης  $\leq 5$  mg/ημέρα και χρήση IV-MP (μέτριες δόσεις) αν και όπου χρειάζεται



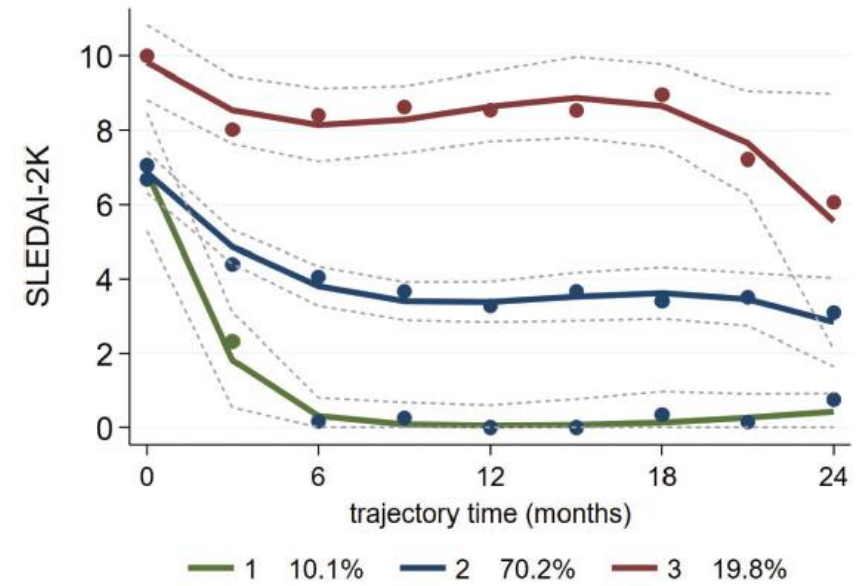
Recommendation	LoA, mean (SD)
<p><b>Glucocorticoids</b>, if needed, are dosed based upon the type and severity of organ involvement (2b/C), and should be reduced to maintenance dose of <math>\leq 5</math> mg/day (prednisone equivalent) (2a/B) and, when possible, withdrawn; in patients with moderate to severe disease, <b>pulses of intravenous methylprednisolone</b> (125–1000 mg per day, for 1–3 days) (3b/C) can be considered.</p>	9.57 (0.77)

# Ενεργότητα νόσου υπό αγωγή με belimumab

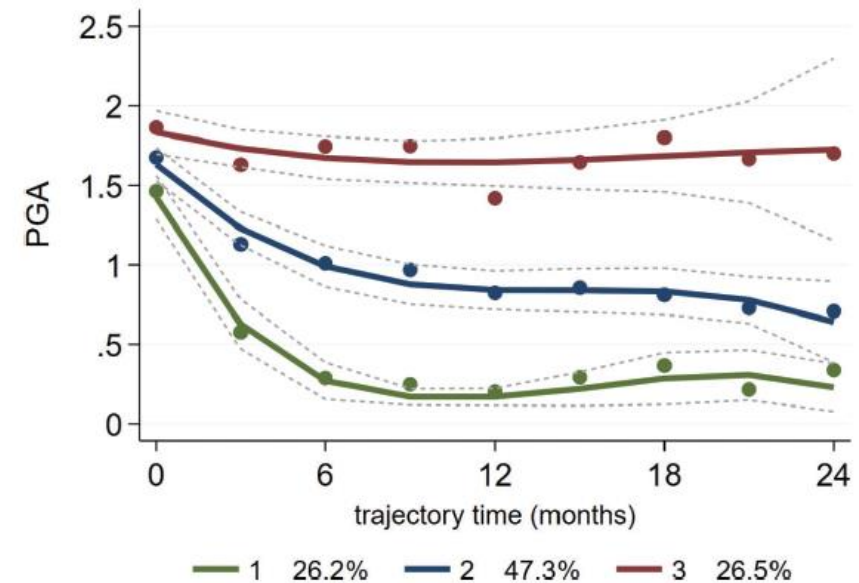
**188 ασθενείς**

	N (%) or median (IQR) <sup>1</sup>
Gender (female)	180 (95.7)
Age (years)	48.4 (19.5)
Disease duration (years)	6.2 (9.5)
Non smokers	91 (48.4) <sup>1</sup>
Previous treatments (excluding glucocorticoids)	
Hydroxychloroquine	148 (78.7)
Methotrexate	137 (72.9)
Leflunomide	34 (18.1)
Calcineurin inhibitors	16 (8.5)
Azathioprine	102 (54.3)
Mycophenolate	26 (13.8)
Thalidomide	4 (2.1)
Cyclophosphamide	33 (17.6)
Rituximab	20 (10.6)
IVIG	7 (3.7)
Other biologics	4 (2.1)
Disease state	
SLEDAI-2K	8 (3)
SLEDAI-2K ≥10	43 (22.9)
Active serology <sup>2</sup>	70 (37.2)
PGA	1.5 (0.5)
Organ damage (SDI >0)	74 (39.4)

A



B



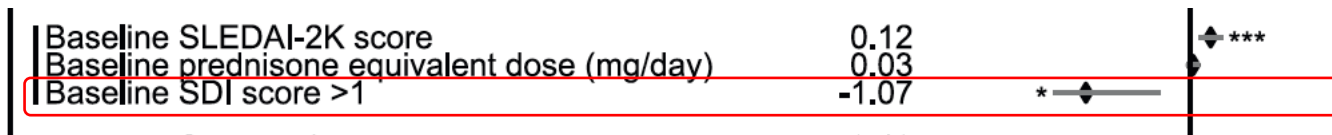
Πόσο νωρίς πρέπει να χορηγούνται βιολογικοί παράγοντες στον ΣΕΛ;

- Belimumab
- Anifrolumab

# Πόσο πρέπει να καθυστερήσει η δοκιμή βιολογικού παράγοντα στον ΣΕΛ;

Υπάρχουν στοιχεία, αν και όχι αδιαμφισβήτητα, 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



### Οδηγία 3: Στρατηγικές για μείωση των κορτικοειδών

Πρώιμη χρήση ανοσοκατασταλτικών (συμβατικών και βιολογικών)  
Όχι απαραίτητη η προηγούμενη αποτυχία σε συμβατικό φάρμακο



Recommendation	LoA, mean (SD)
<p>In patients not responding to HCQ (alone or in combination with GC) or patients unable to reduce GC below doses acceptable for chronic use, addition of immunomodulating/immunosuppressive agents (for example methotrexate [1b/B], azathioprine [2b/C] or mycophenolate [2a/B]) and/ or biologic agents (for example belimumab [1a/A] or anifrolumab [1a/A]) should be considered.</p>	9.32 (0.91)

# Το ίδιο είχε προταθεί και το 2019

## 2.4 Biologics

Recommendation	LoE	GoR	LoA Mean (SD)
<b>2.4.1</b> In patients with inadequate response to standard-of-care (combinations of HCQ and GC <i>with or without immunosuppressive agents</i> ), defined as residual disease activity not allowing tapering of glucocorticoids and/or frequent relapses, add-on treatment with <b>belimumab</b> should be considered.	1a	A	9.20 (0.81)
2.4.2 In organ-threatening disease refractory or with intolerance/contra-indications to standard immunosuppressive agents, <b>rituximab</b> can be considered.	2b	C	9.85 (0.48)

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

Γεωργία-Σαβίνα Μωυσίδου \*, Παναγιώτης Γαραντζιώτης \*, Μαρία Γρηγορίου , Ειρήνη Στεργιώτη , Νίκος Μαλισόβας , Δήμητρα Νικολέρη , Αναστασία Φίλια , Στυλιανή Πόλια , Γεώργιος Σέντης , Μιχαήλ Αγγελάκος, Δημήτρης Τσερώνης, Πελαγία Κατσιμπρή, Γεώργιος Μπερτσιάς, Δημήτριος Μπούμπας

## Σκοπός

Ο καθορισμός μεταγραφικών υπογραφών που συσχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία και η μελέτη της επίδρασης του Belimumab στις μοριακές υπογραφές ενεργότητας και βαρύτητας της νόσου.

## Εισαγωγή

Το belimumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του BAFF, είναι ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που εγκρίθηκε στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) με εμμένουσα ενεργότητα (1).

## Μέθοδοι

Αλληλούχηση mRNA ολικού αίματος σε μία κοορτή 38 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Belimumab. Οι αιμοληψίες έγιναν προ και 6 μήνες μετά την έναρξη του Belimumab. Ως ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε η επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου (LLDAS) στους 6 μήνες. Ακολούθησαν η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης και η αμερόληπτη διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης γονιδιακών υπογραφών με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

## Αποτελέσματα

**Πίνακας 1: Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών**

Sex, female n(%)	35(97,2)
Age, mean (SD)	48,2 (13,5)
SLEDAI 2K at baseline, mean (SD)	7,2 (2,1)
SLEDAI 2K at 6mo, mean (SD)	5,2 (2,5)
LLDAS, 6mo, n(%)	16(44,4)

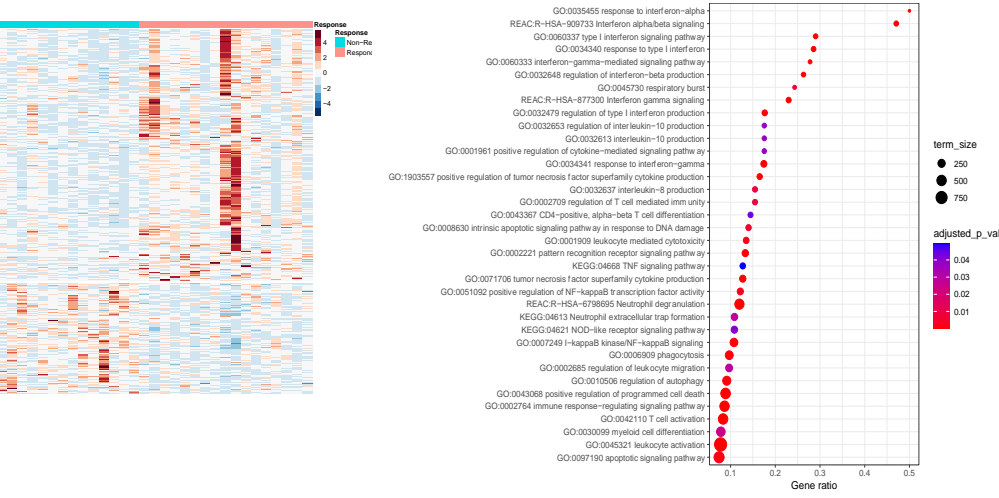
- Από τους 38 ασθενείς οι 35 (97,2%) ήταν γυναίκες
- Το 44.4% των ασθενών ανταποκρίθηκε στη θεραπεία πετυχαίνοντας LLDAS στους 6 μήνες.

## PAN



Η θεραπεία με belimumab οδήγησε σε εξουδετέρωση μοριακών υπογραφών της επίκτητης και φυσικής ανοσίας στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στους 6 μήνες

## PAN



- Οι ασθενείς που πέτυχαν LLDAS είχαν στο baseline μοριακές υπογραφές που σχετίζονταν με σηματοδότηση τύπου ιντερφερόνης 1, αποκοκκίωση των ουδετεροφύλων, απαντήσεις διαμεσολαβούμενες από τον TNF, και παραγωγή ιντερλευκίνης 10.

## Συμπέρασμα

- Η παρουσία μεταγραφικής υπογραφής ιντερφερόνης Α στην έναρξη της θεραπείας σχετίζεται με ανταπόκριση στη θεραπεία με Belimumab, ενώ
- Η θεραπεία τροποποιεί τις μοριακές υπογραφές ενεργότητας της νόσου στους 6 μήνες.

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78:736-45.

\* Οι παραπάνω συγγραφείς συμμετείχαν ισότιμα στην εργασία

# Συμπεράσματα

- Στόχος της θεραπείας στον ΣΕΛ η ύφεση σε όλα τα όργανα-στόχους, ή η χαμηλή ενεργότητα
- Μείωση της αποδεκτής χρήσης κορτιζόνης σε max. 5 mg/ημέρα πρεδνιζόνης
- Τακτική εκτίμηση ενεργότητας/απάντησης στην αγωγή και ανάγκη τροποποίησης
- Οι βιολογικοί παράγοντες σημαντικό όπλο στη φαρέτρα – σύσταση και για πρώιμη χρήση, πριν την αποτυχία σε συμβατικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα