

*Τι νεότερο στη διάγνωση και θεραπεία των συστηματικών
ρευματικών νοσημάτων*

ΣΕΛ/Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Γεώργιος Μπερτσιάς

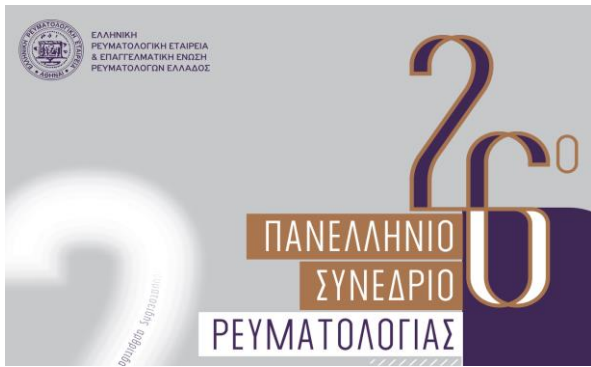
Ρευματολογία-Κλινική Ανοσολογία

Ιατρική Π.Κ. και ΠΑ.Γ.Ν.Η.



Αθήνα, 08/12/2018



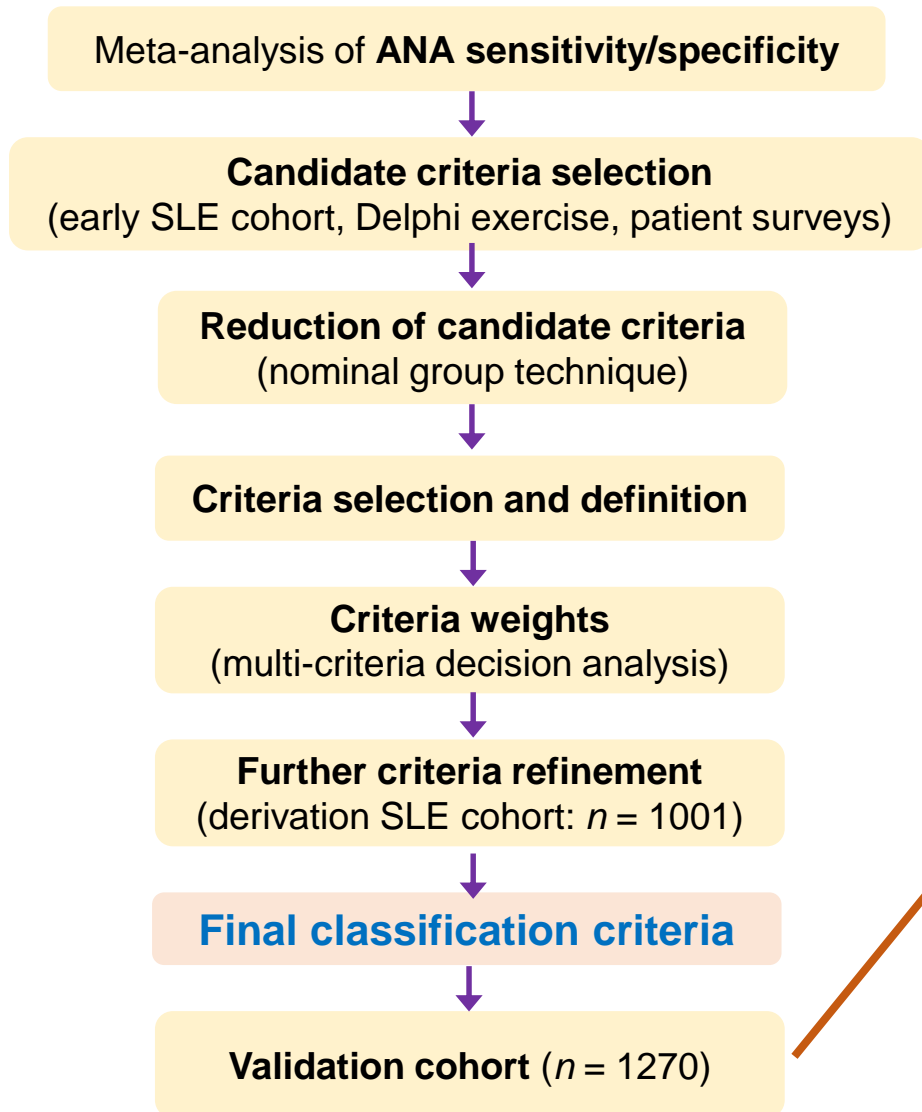


Καμία σύγκρουση συμφερόντων

Τι νεότερο σε ΣΕΛ – ΑΦΣ

- **Νέα κριτήρια ταξινόμησης του ΣΕΛ**
- **Θεραπεία του ΣΕΛ: νεότερα δεδομένα σε παλαιά φάρμακα**
- **Βιολογικοί παράγοντες**
- **“Treat-to-Target” στο ΣΕΛ**
- **Νεφρίτιδα ΣΕΛ**
- **Διάγνωση του ΑΦΣ**
- **Θεραπεία του ΑΦΣ – Νεότερα αντιπηκτικά**

Νέα EULAR/ACR κριτήρια ταξινόμησης – αλλά όχι διάγνωσης! – του ΣΕΛ



SLE criteria	Sensitivity	Specificity
ACR 1997	0.828	0.934
SLICC 2012	0.967	0.837
EULAR/ACR	0.961	0.934

Νέα EULAR/ACR κριτήρια ταξινόμησης – αλλά όχι διάγνωσης! – του ΣΕΛ

Κριτήριο ένταξης: ιστορικό θετικών ANA (Hep 2 IIF) $\geq 1:80$



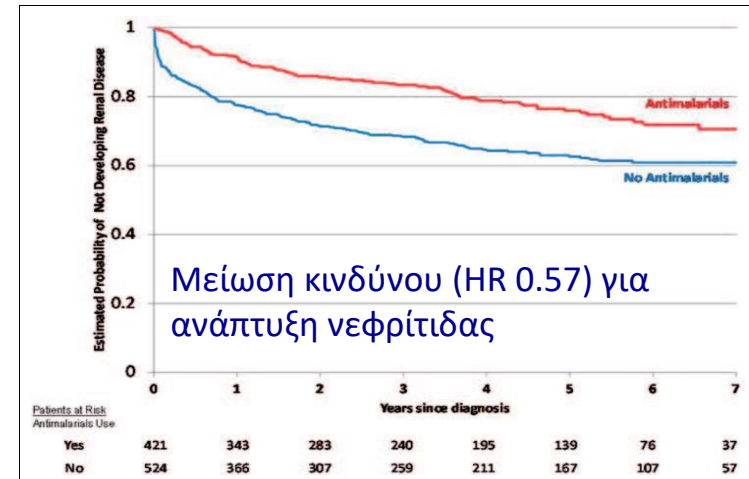
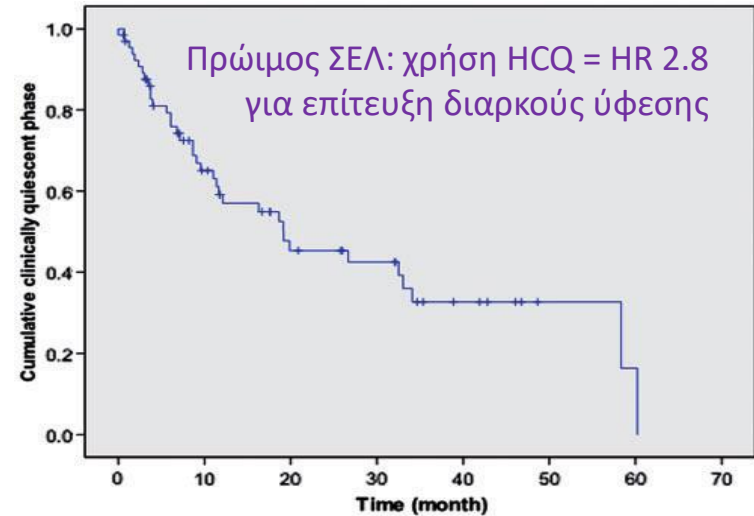
Clinical domains and criteria	Weight	Clinical domains and criteria	Weight	Immunologic domains and criteria	Weight
Constitutional domain		Serositis domain		Antiphospholipid antibodies domain	
• Fever	2	• Pleural <u>or</u> pericardial effusion	5	• ACL IgM/IgG >40 GPL units	
Cutaneous domain		• Acute pericarditis	6	<u>or</u> anti- β 2GP1 IgM/IgG >40 units	2
• Alopecia <u>or</u> oral ulcers	2	Hematologic domain		<u>or</u> lupus anticoagulant positive	
• SCLE <u>or</u> discoid lupus*	4	• Leukopenia	3	Complement proteins domain	
• ACLE	6	• Thrombocytopenia <u>or</u>	4	• Low C3 <u>or</u> low C4	3
Arthritis domain		autoimmune hemolysis		• Low C3 <u>and</u> low C4	4
• Synovitis	6	Renal domain		Highly specific antibodies domain	
Neurologic domain		• Proteinuria >0.5g/24h	4	• Anti-dsDNA <u>or</u> anti-Smith	6
• Delirium	2	• Class II or V LN	8	antibody	
• Psychosis	3	• Class III or IV LN	10		
• Seizure	5				

Score ≥ 10 = ΣΕΛ

Πολλαπλές ωφέλιμες δράσεις της HCQ στο ΣΕΛ

- Στοχεύει στην **παθοφυσιολογία της νόσου** (π.χ. αναστέλλει τους υποδοχείς TLR-7/9)
- Δράσεις σε **δέρμα-αρθρώσεις**
- Συμπληρωματικά με την ανοσοκατασταλτική **θεραπεία** → αυξημένα ποσοστά ύφεσης νεφρίτιδας
- **Πρόληψη υποτροπών της νόσου**
- **Πρόληψη ανάπτυξης (πρώιμης) βλάβης οργάνων**
- Θετικές επιδράσεις σε **γλυκαιμία και λιπιδαιμικό προφίλ**
- **Αντι-αιμοπεταλιακές/-θρομβωτικές δράσεις**

Fig. 2 The Kaplan–Meier plot of the time from clinical quiescence to the first flare



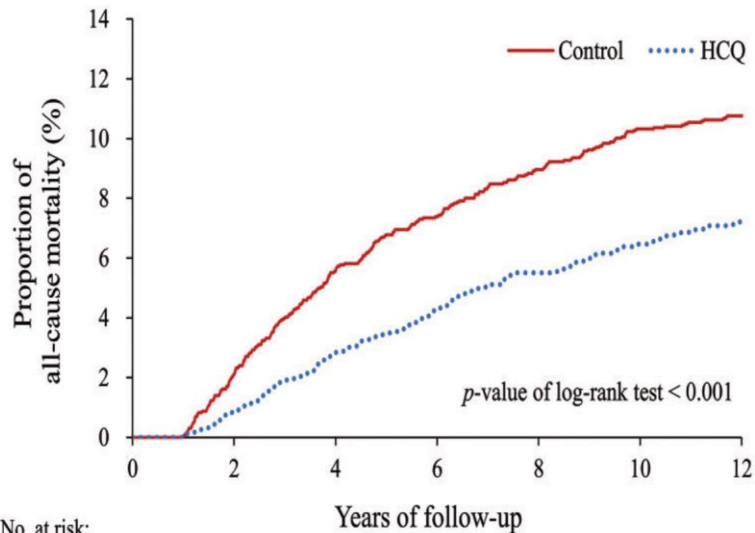
Costedoat-Chalumeau N, et al. Presse Med 2014; 43:e167–180

Pons-Estel GJ, et al. Lupus. 2013; 22: 899–907

Kasitanon N, et al. Rheumatology (Oxford). 2015; 54: 868-75

Πολλαπλές ωφέλιμες δράσεις της HCQ στο ΣΕΛ

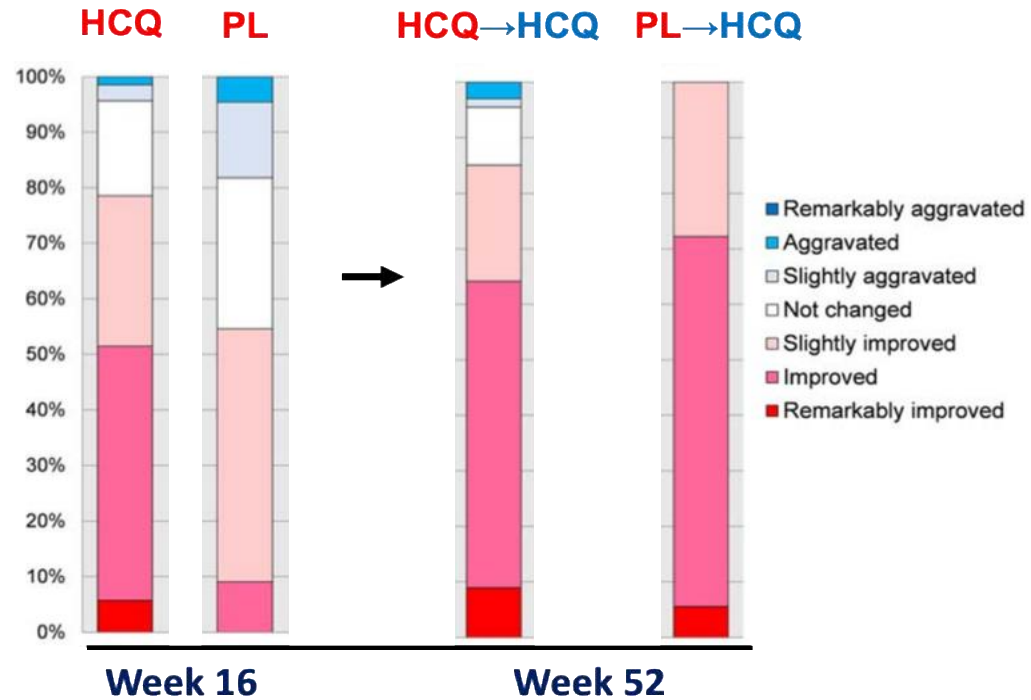
Μείωση σε θνητότητα



No. at risk:	0	2	4	6	8	10	12
Control	2287	2119	1792	1480	1127	734	307
HCQ	2287	2134	1824	1495	1126	750	302

Hsu CY, et al. *Rheumatology*. 2018; 57: 1743-51

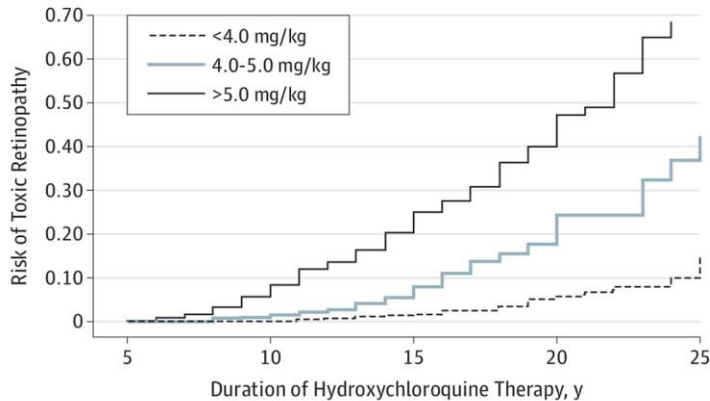
Βελτίωση δερματικού λύκου (RCT)



Yokogawa N, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 791-9

Οφθαλμοτοξικότητα από την υδροξυχλωροκίνη

A Cumulative risk at 3 use levels



No. at risk	5	10	15	20	25
<4.0 mg/kg	1196	766	387	136	34
4.0-5.0 mg/kg	632	386	190	61	12
>5.0 mg/kg	533	310	139	41	6

Ο κανόνας των «5»

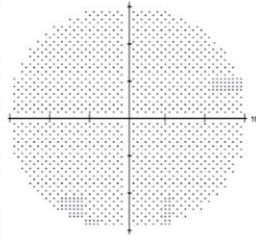
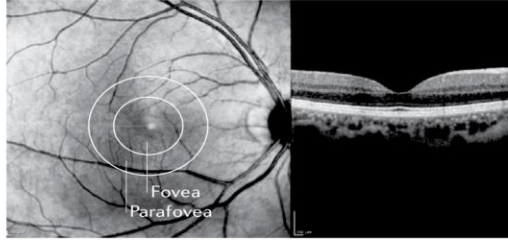
- ✓ 5 mg/kg βάρους
- ✓ Κάθε 5 έτη χρήσης
- ✓ 5πλάσιος κίνδυνος

Παράγοντες κινδύνου

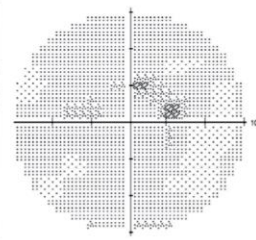
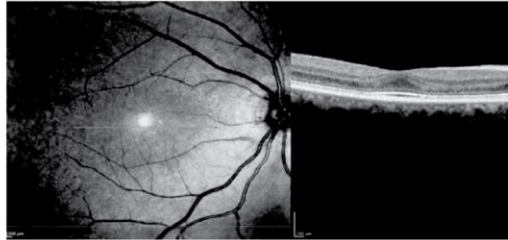
- ✓ GFR <60 ml/min
- ✓ Προϋπάρχουσα ωχροπάθεια
- ✓ Tamoxifen / αναστολείς αρωματάσης?

Πρόληψη οφθαλμοτοξικότητας

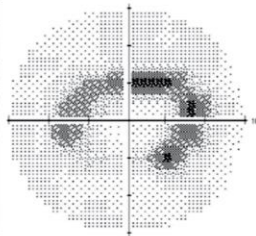
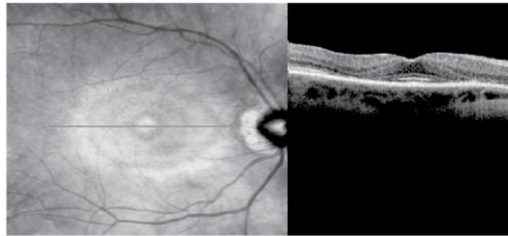
Healthy individual



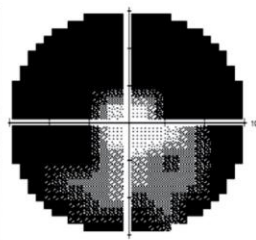
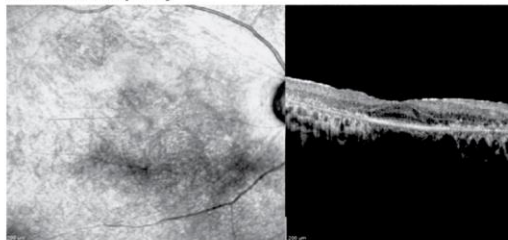
Mild retinopathy



Moderate retinopathy



Severe retinopathy



Οφθαλμολογικός έλεγχος

- ✓ Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT)
- ✓ Visual field examination (εξέταση οπτικών πεδίων)

Παράγοντες κινδύνου		
	✓	✗
Αρχικός έλεγχος	Εντός 1 ^{ου} έτους	
Περιοδικός επανέλεγχος	Ετησίως	Στα 5 έτη, κατόπιν ετησίως

Προτεινόμενη δόση: 5 mg/kg βάρους

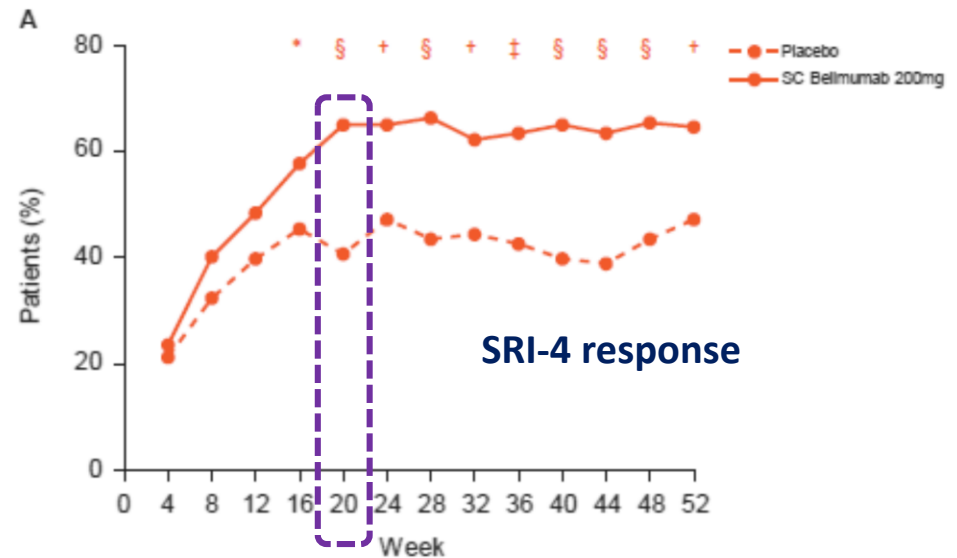
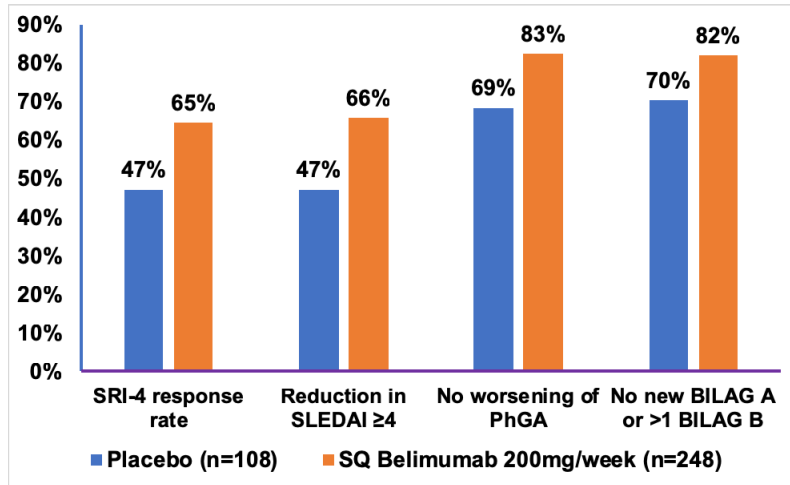
Σε ασθενή που βρίσκεται σταθερά σε καλό έλεγχο της νόσου, η δόση HCQ μπορεί να μειωθεί στα 200 mg/ημ

Τι νεότερο σε ΣΕΛ – ΑΦΣ

- Νέα κριτήρια ταξινόμησης του ΣΕΛ
- Θεραπεία του ΣΕΛ: νεότερα δεδομένα σε παλαιά φάρμακα
- **Βιολογικοί παράγοντες**

SQ Belimumab: υπεροχή έναντι «standard-of-care»

ενισχυμένο κλινικό αποτέλεσμα σε anti-DNA+ ΣΕΛ με SLEDAI ≥ 8



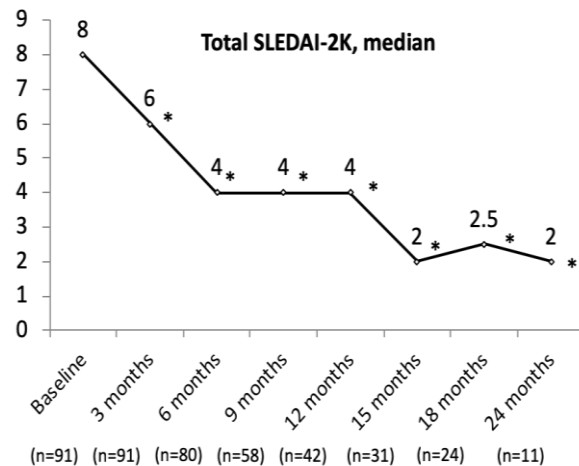
Belimumab: δεδομένα από την καθ' ημέρα κλινική πράξη

- Ελληνική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης
- 91 ασθενείς
- Διάρκεια νόσου: 10 έτη
- Προηγούμενες θεραπείες: 3
- **Ενεργείς εκδηλώσεις:** αρθρίτιδα, εξάνθημα, τριχόπτωση, έλκη, ανοσολογικό (55%)

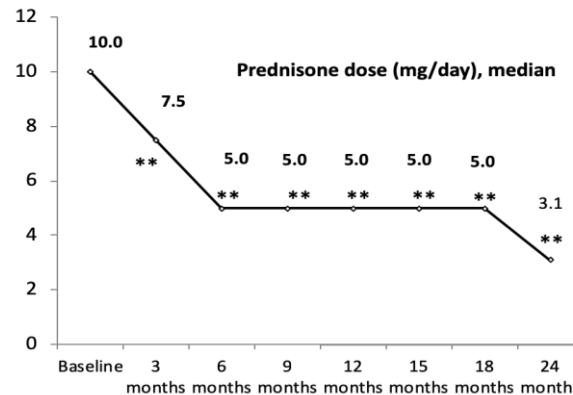
■ Serologically active at baseline

■ Serologically inactive at baseline

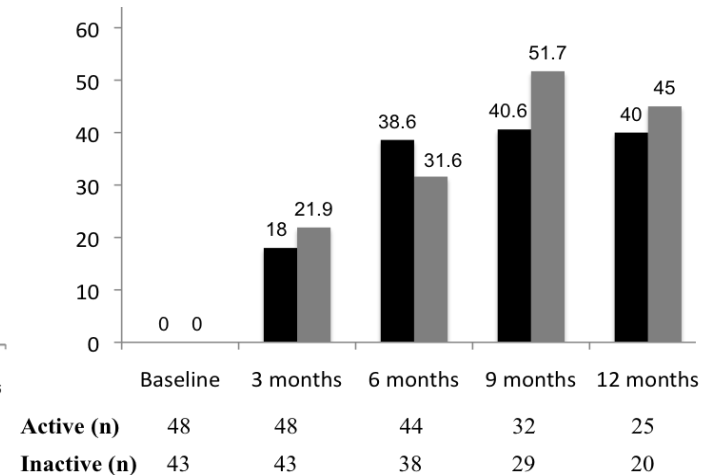
Μείωση ενεργότητας



Ελάττωση στεροειδών



Χαμηλή ενεργότητα



✓ **Μείωση συχνότητας υποτροπών**

✓ **Πολύ καλό προφίλ ασφάλειας**

Belimumab: σε ποιους ασθενείς και πότε;

- Ως **επιπρόσθετη (add-on) θεραπεία**, ανεξάρτητα από την ορολογική ενεργότητα, σε:
 1. Ασθενείς με **χρόνια ενεργό ή υποτροπιάζουσα νόσο**, παρά τη συμβατική αγωγή (κορτικοστεροειδή, HCQ, +/- DMARD/ανοσοκατασταλτικό), οι οποίοι **δε μπορούν να ελαττώσουν την κορτιζόνη σε αποδεκτά επίπεδα** (max. 5 mg/ημέρα) εντός 3-6 μηνών υπό θεραπεία
 2. Ασθενείς με **δύο ή περισσότερες εξάρσεις το έτος** παρά τη συμβατική αγωγή
 3. Ασθενείς με νεφρική νόσο που λαμβάνουν αγωγή συντήρησης και παρουσιάζουν **εξω-νεφρική ενεργότητα** ή/και εμμένουσα πρωτεϊνουρία (>1 γρ/24ωρο)
 4. Ασθενείς με μέτριες ή σοβαρές αιματολογικές εκδηλώσεις που λαμβάνουν συμβατική αγωγή αλλά αδυνατούν να ελαττώσουν την κορτιζόνη σε αποδεκτά επίπεδα

Στόχος της θεραπείας στο ΣΕΛ: χαμηλή ενεργότητα ή ύφεση

				Relative risk (RR) for adverse outcome	
	Definition	Steroids	Duration	organ damage accrual [#]	severe flares [*]
<u>Low disease activity</u> ¹	SLEDAI-2K ≤4 & Physician Global Assessment ≤1	≤7.5 mg/day	≥2 years	↓ 53%	↓ 84%
³			≥50% time	↓ 48%	–
<u>Remission</u> ²	Clinically inactive disease (clinical SLEDAI-2K=0)	≤5 mg/day	5 years	↓ 66%	–
³			5 years	↓ 80%	–

SLICC/ACR damage index
* SELENA-SLEDAI Flare Index

¹ Franklyn K, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 1615-21; ² Zen M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 2117-22; ³ Tsang-A-Sjoe MW, et al. *Rheumatology* (Oxford). 2017; 56: 121-128; Petri M, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 1790-5

Τι νεότερο σε ΣΕΛ – ΑΦΣ

- Νέα κριτήρια ταξινόμησης του ΣΕΛ
- Θεραπεία του ΣΕΛ: νεότερα δεδομένα σε παλαιά φάρμακα
- Βιολογικοί παράγοντες
- “Treat-to-Target” στο ΣΕΛ
- **Νεφρίτιδα ΣΕΛ**



“Multi-target” θεραπεία στη νεφρίτιδα ΣΕΛ

GC + MMF 2 g/day + placebo

Vs.

GC + MMF 2 g/day + voclosporin

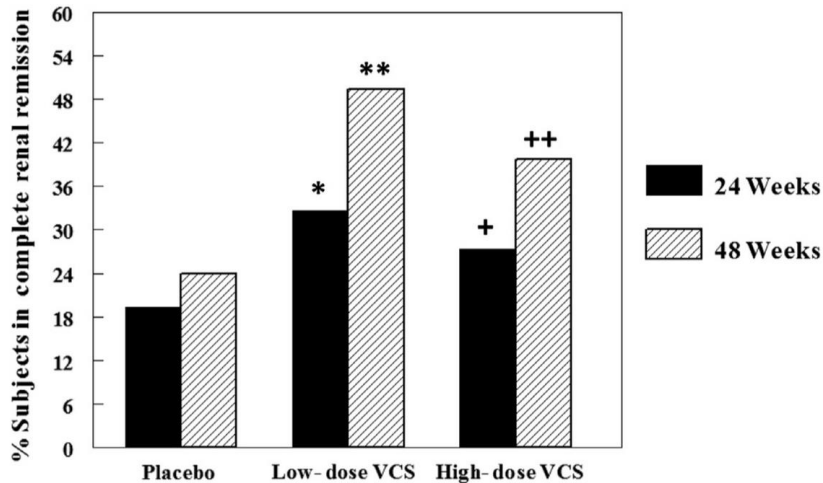


Figure 2 | Complete renal remission at 24 and 48 weeks for the full analysis set. VCS, voclosporin. * $P = 0.046$, ** $P < 0.001$, + $P = 0.20$, ++ $P = 0.026$ versus placebo.

- 265 ασθενείς (μελέτη φάσης II)
- 41% Καυκάσιοι
- Πρόσφατης έναρξης νεφρίτιδα
- Class V (15%) – III/IV (67%) – V+III/IV (18%)
- Διατηρημένη νεφρική λειτουργία

Πότε θα σκεφτούμε το συνδυασμό MMF/CNI ?

- ✓ Νεφρίτιδα με **σοβαρό νεφρωσικό σύνδρομο / ποδοκυττοπάθεια** (από την αρχή ή εντός των πρώτων 3-6 μηνών)
- ✓ **Εμμένουσα πρωτεϊνουρία (>0.7-1 γρ/24ωρο)** μετά τουλάχιστον 1 έτος αγωγή

Προσοχή! (μεταβολικές επιπλοκές, υπέρταση, χαμηλό GFR, ίωση σε βιοψία νεφρού) – παρακολούθηση επιπέδων;

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο:

επεκτείνοντας το φάσμα των κλινικών και ορολογικών εκδηλώσεων

Table 2. Major Clinical Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome That Are Not Included in the Revised Sapporo Classification Criteria.

Hematologic

Thrombocytopenia

More common: mild (platelet count, 50,000–150,000 per mm³), asymptomatic

Less common: severe (platelet count, <20,000 per mm³), with or without thrombotic microangiopathy

Hemolytic anemia

Without schistocytes, suggesting immune-mediated hemolytic anemia

With schistocytes, suggesting thrombotic microangiopathy

Renal

Acute thrombotic microangiopathy

Chronic vaso-occlusive lesions (cortical ischemia or infarction with arteriosclerosis, arteriolosclerosis, arterial fibrous intimal hyperplasia, glomerular ischemia, interstitial fibrosis, tubular thyroidization, tubular atrophy, organized thrombi with or without recanalization, or a combination of such lesions)

Cardiac

Valve vegetations or thickening (valve thickness >3 mm, thickening of the proximal or middle portion of the leaflet, or irregular nodules on the atrial face of the edge of the mitral valve, the vascular face of the aortic valve, or both)

Dermatologic

Livedo reticularis or racemosa

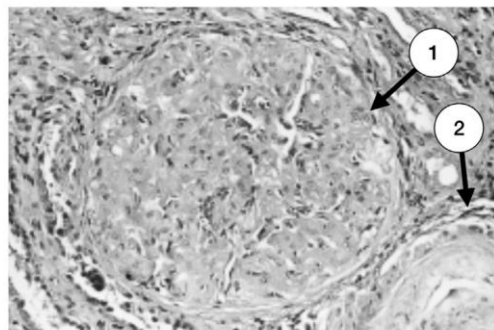
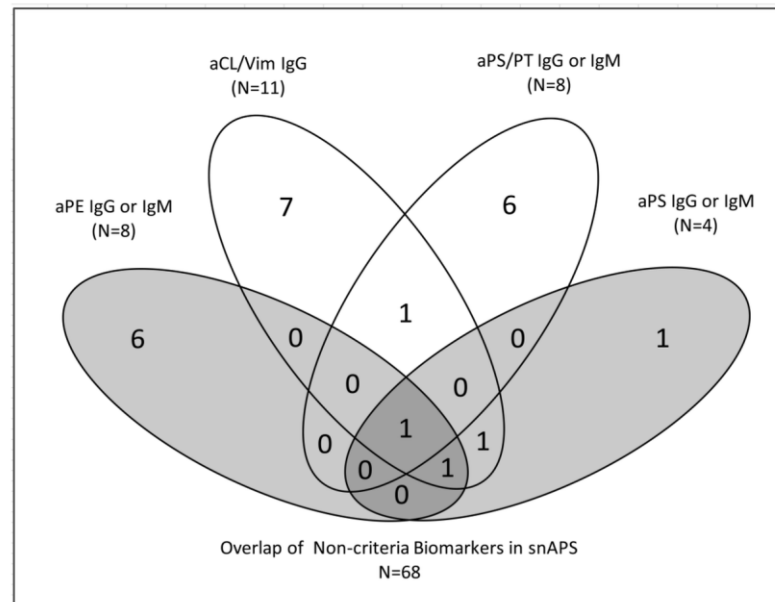
Livedoid vasculopathy (recurrent, painful skin ulcerations)

Neurologic

Cognitive dysfunction (in the absence of stroke)

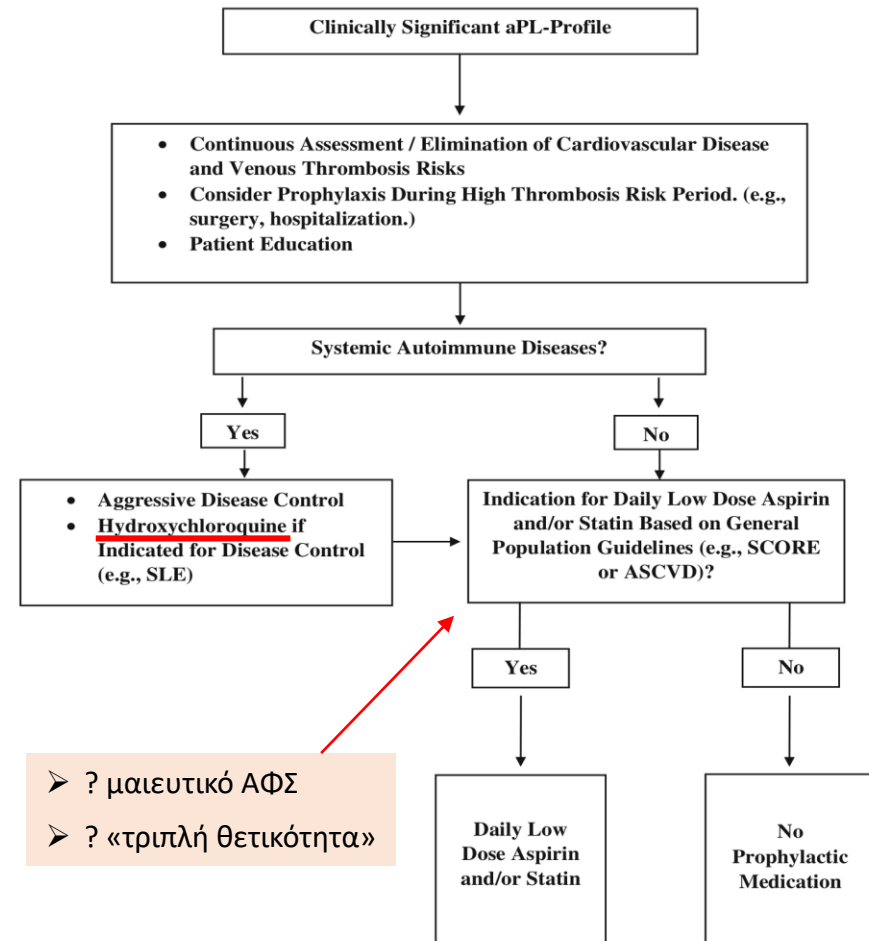
Subcortical white-matter changes

«Ορο-αρνητικοί» ασθενείς: 37% έχουν μη-κλασσικά aPL Ab

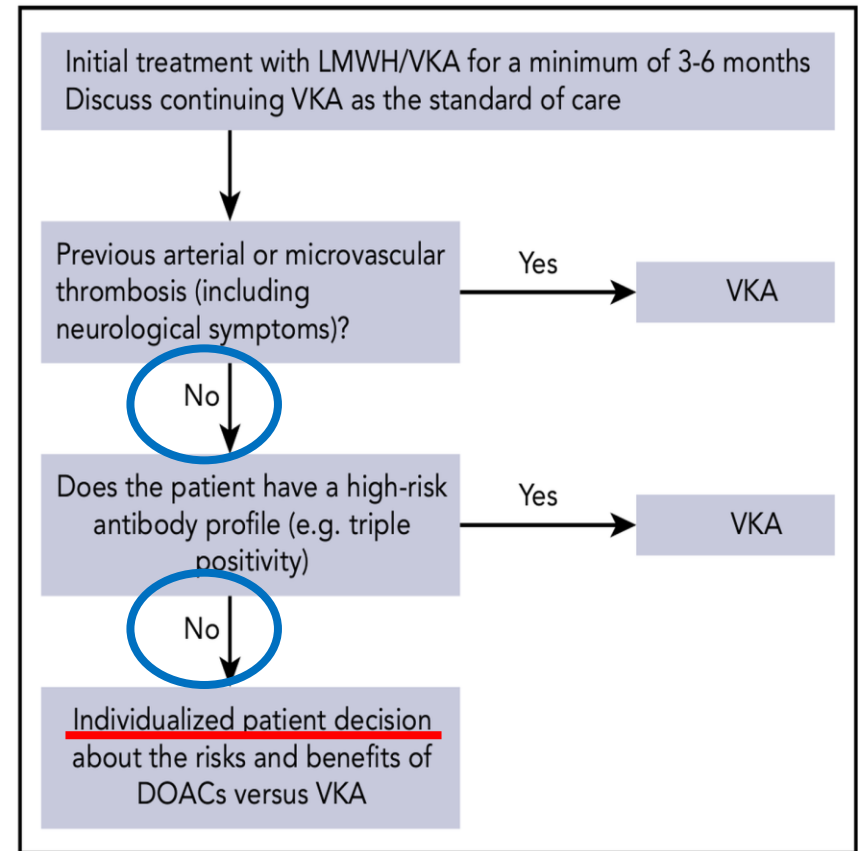
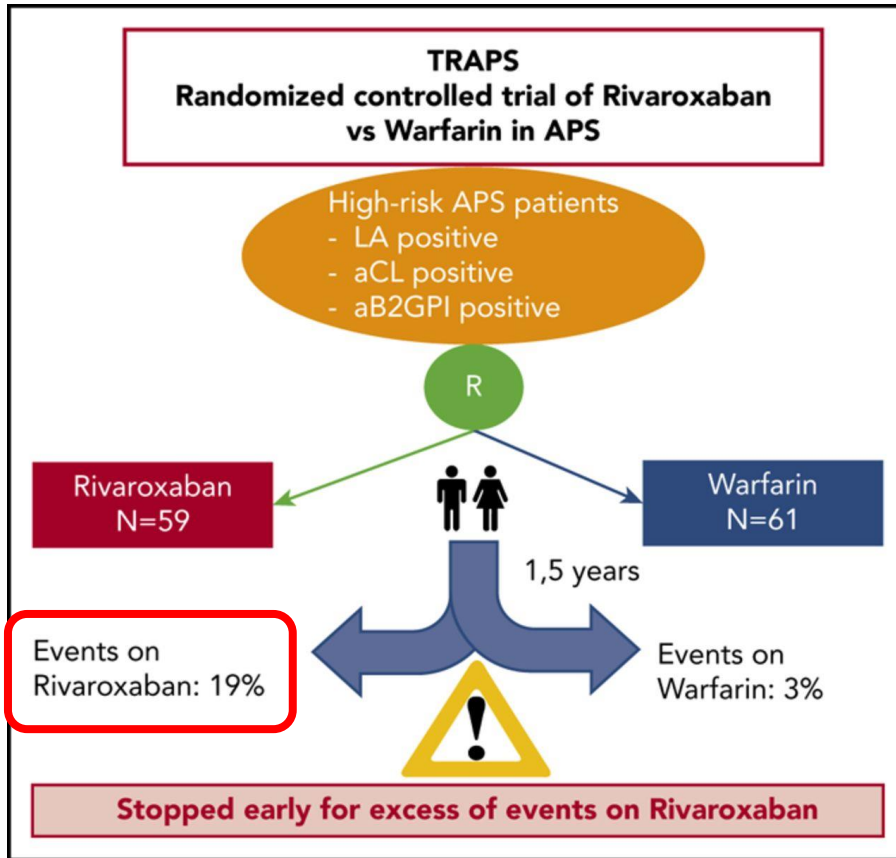


Πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη σε aPL+ άτομα: πότε ενδείκνυται;

- **Ετήσιος κίνδυνος για θρόμβωση: 0–5%** (<1% σε άτομα χωρίς άλλο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα)
- Απουσία καλά σχεδιασμένων μελετών
- **Μέτρια προστατευτική δράση της ασπιρίνης:** 23–67% των θρομβώσεων συμβαίνουν υπό αγωγή
- **Προσοχή στον κίνδυνο γ/ε αιμορραγίας (2.4% ανά έτος)**
- Σημαντικός ο έλεγχος του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου
- **HCQ: “adjuvant” σε ανθεκτικό μαιευτικό ΑΦΣ**



Νεότερα αντιπηκτικά σε Αντιφωσfolιπιδικό Σύνδρομο



Αντί συμπερασμάτων...

Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study

Ronald F van Vollenhoven, Bevra H Hahn, George C Tsokos, Carrie L Wagner, Peter Lipsky, Zahi Touma, Victoria P Werth, Robert M Gordon, Bei Zhou, Benjamin Hsu, Marc Chevrier, Manon Triebel, Jarrat L Jordan, Shawn Rose

Lancet. 2018; 392: 1330–39

Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Daniel J Wallace, Richard A Furie, Yoshiya Tanaka, Kenneth C Kalunian, Marta Mosca, Michelle A Petri, Thomas Dörner, Mario H Cardiel, Ian N Bruce, Elisa Gomez, Tara Carmack, Amy M DeLozier, Jonathan M Janes, Matthew D Linnik, Stephanie de Bono, Maria E Silk, Robert W Hoffman

Lancet. 2018; 392: 222–31

Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial

Zhi-Wei Lai, Ryan Kelly, Thomas Winans, Ivan Marchena, Ashwini Shadakshari, Julie Yu, Maha Dawood, Ricardo Garcia, Hajra Tily, Lisa Francis, Stephen V Faraone, Paul E Phillips, Andras Perl

Lancet. 2018; 391: 1186–96

Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial

Michelle Rosenzwajg,^{1,2} Roberta Lorenzon,^{1,2} Patrice Cacoub,^{1,2,3} Hang Phuong Pham,⁴ Fabien Pitoiset,^{1,2} Karim El Soufi,^{1,2} Claire Rlbet,¹ Claude Bernard,^{1,2} Selim Aractingi,⁵ Beatrice Banneville,⁶ Laurent Beaugerie,⁷ Francis Berenbaum,⁸ Julien Champey,⁸ Olivier Chazouilleres,⁹ Christophe Corpechot,⁹ Bruno Fautrel,⁶ Arsène Mekinian,¹⁰ Elodie Regnier,⁵ David Saadoun,^{1,2,3} Joe-Elie Salem,¹¹ Jérémie Sellam,⁸ Philippe Seksik,⁷ Anne Daguanel-Nguyen,¹² Valérie Doppler,⁴ Jérémie Mariau,⁴ Eric Vicaut,¹³ David Klatzmann^{1,2}

Ann Rheum Dis. 2018; doi:10.1136/annrheumdis-2018-2142299