Ανθεκτικός ΣΕΛ:

Ορισμός και θεραπευτικές επιλογές

Αντώνης Φανουριάκης

Α’ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

Μονάδα Ρευματολογίας, Δ’Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Αττικόν

14/5/2022

Περίγραμμα ομιλίας

- **Εξωνεφρική νόσος**
  - Ορισμός ανθεκτικής νόσου
  - Κλινικοί φαινότυποι και θεραπευτικές επιλογές

- **Νεφρίτιδα λύκου**
  - Ορισμός ανθεκτικής νόσους και θεραπευτικές επιλογές
  - Ο ρόλος της βοκλοσπορίνης, του belimumab

Περίγραμμα ομιλίας

- **Εξωνεφρική νόσος**
  - Ορισμός ανθεκτικής νόσου
  - Κλινικοί φαινότυποι και θεραπευτικές επιλογές

Περίπτωση ασθενούς #1

Γυναίκα 31 ετών

- ΣΕΛ από 10ετίας
- Σοβαρή θρομβοπενία στην έναρξη (10000 PLTs/μl) (IVIG)

- *Τα τελευταία 2 έτη*:
- Αρθρίτιδα
- Κόπωση
- Τριχόπτωση
- Υποτροπές εξανθήματος προσώπου
- Χαμηλα C3/C4

ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ - (Σφαιρική εκτίμηση ιατρού)

0	0,5	1	1,5	2	2,5	3
ύφεση	ελάχιστη	ήπια		μέτρια		σοβαρή

ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ SLEDAI-2K: Συνολική βαθμολογία ☐

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

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.

- Pz ≥ 10 mg/ημέρα – HCQ 400 mg/ημέρα – AZA 100 mg/ημέρα

Περίπτωση ασθενούς #1 συν.

- **Αλλαγή AZA σε MTX**: Γαστρεντερική δυσανεξία

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

- **Σταθερή η αδυναμία μείωσης της ημερήσιας δόσης Pz < 10 mg/ημέρα – λήψη HCQ + GCs + 2 ανοσοτροποποιητικά**

Ορισμός ανθεκτικού εξωνεφρικού ΣΕΛ

- **Στόχος θεραπείας στον ΣΕΛ**:Ύφεση ή τουλάχιστον χαμηλή ενεργότητα και αποφυγή εξάρσεων από οποιοδήποτε όργανο, με τη χαμηλότερη δυνατή δόση γλυκοκορτικοειδών (max. 5-7.5 mg/ημέρα)

- **Ανθεκτική νόσος**: Αποτυχία επίτευξης των παραπάνω στόχων με τη «standard-of-care θεραπεία»

Standard-of-care θεραπεία…

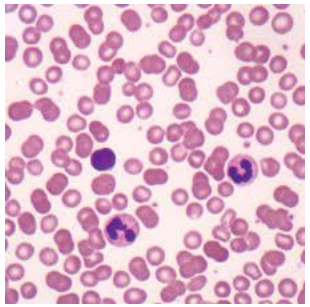
- HCQ + κορτικοειδή;

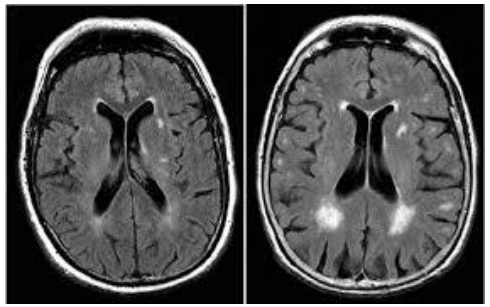
- HCQ + κορτικοειδή + 1 συμβατικό ανοσοκατασταλτικό (MTX, AZA, MMF,…);
- HCQ + κορτικοειδή + 2 συμβατικά ανοσοκατασταλτικά;
- HCQ + κορτικοειδή + ν συμβατικά ανοσοκατασταλτικά;

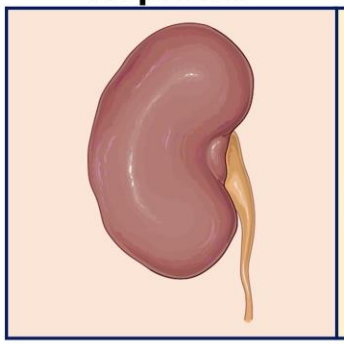
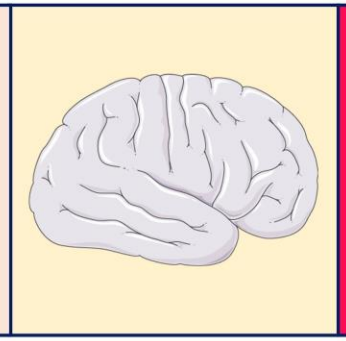
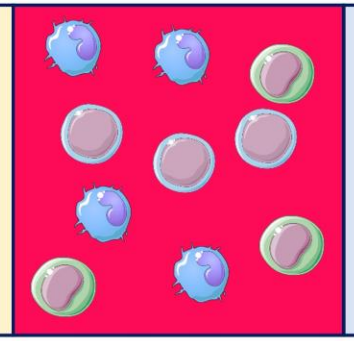
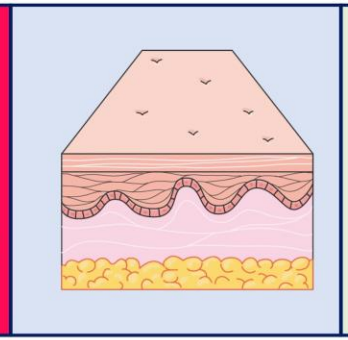
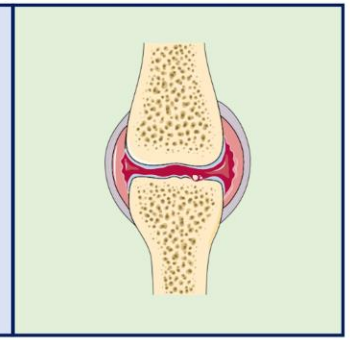
- HCQ + κορτικοειδή ± συμβατικό ανοσοκατασταλτικό + βιολογικό (BEL, RTX);

Η επιλογή του ανοσοκατασταλτικού θα γίνει με βάση την προεξάρχουσα εκδήλωση (ή εκδηλώσεις)

- Εξάνθημα που επιμένει
- Εμμένουσα αρθρίτιδα (RA-like)
- Ανθεκτικές κυτταροπενίες
- Ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα ορογονίτιδα
- Ανθεκτικός νευροψυχιατρικός ΣΕΛ





Lupus Nephritis	NPSLE	Cytopenias	Skin	Musculoskeletal
				
HCQ				
Glucocorticoids PO/IV				
CYC	CYC	IVIG[2]	Topical agents	MTX
MMF	AZA	AZA	MTX	BEL
MMF/AZA	MMF	MMF	AZA/CsA	RTX[1]
BEL	RTX[1]	CsA	BEL	Anifrolumab[3]
RTX	IVIG	RTX[1]	MMF	
TAC		CYC	Dapsone Thalidomide	
Voclosporin			Anifrolumab[3]	
			RTX[1]	

All circumstances | First-line Induction | Second-line Maintenance | Refractory disease

Nikolopoulos D, et. Rheumatol Int, 2022

Κάποια σχόλια για τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

1. Το MMF έχει δείξει ανωτερότητα έναντι της AZA σε τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη
2. Το belimumab συνήθως επιλέγεται μετά την αποτυχία σε ≥ 1 συμβατικό ανοσοκατασταλτικό, αλλά αυτό δεν είναι απαραίτητο (σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί και μετά από HCQ + GC)
3. Το rituximab είναι φαρμακο off-label, συνεπώς δε μπορεί να αποτελεί πρώτη επιλογή

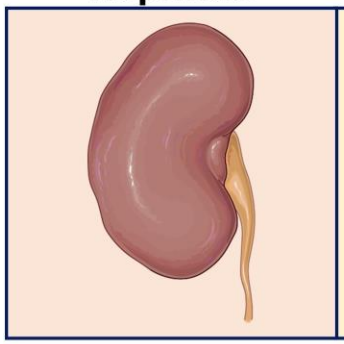
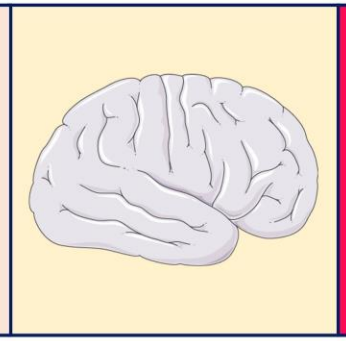
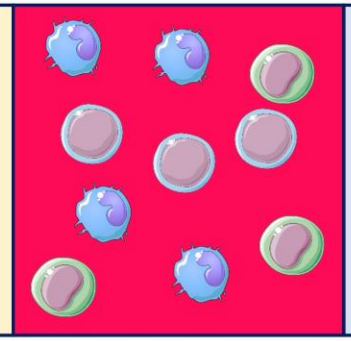
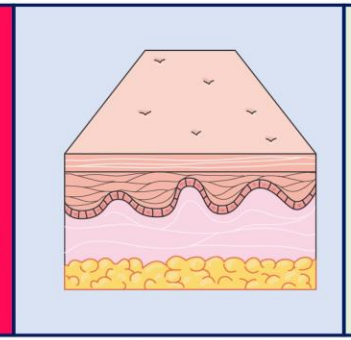
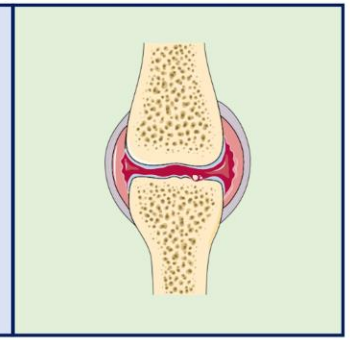
Ordi-Ros J, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1575–1582

Rituximab στην εποχή της πανδημίας COVID

What does endemic COVID-19 mean for the future of rituximab?

Rituximab during the COVID-19 pandemic: time to discuss treatment options with patients

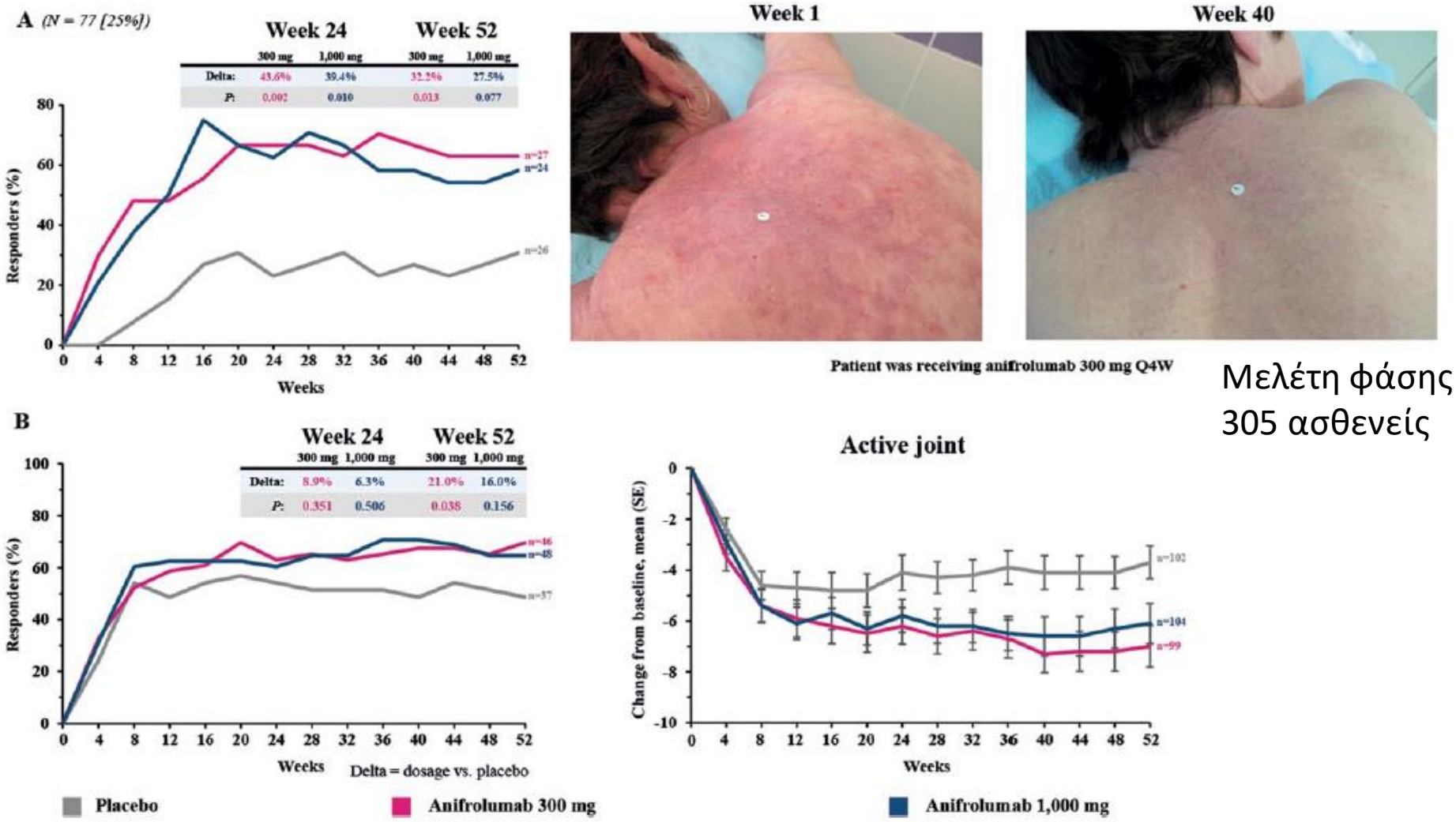
Strangfeld A, et al. Ann Rheum Dis 2021;**80:** 930–42; Avouac J, et al. *Lancet Rheumatol* 2021; **3:** e419–26; Andersen KM, et al, Lancet Rheumatol 2021; Jyssum J, et al. Lancet Rheumatology 2022

Lupus Nephritis	NPSLE	Cytopenias	Skin	Musculoskeletal
				
HCQ				
Glucocorticoids PO/IV				
CYC	CYC	IVIG[2]	Topical agents	MTX
MMF	AZA	AZA	MTX	BEL
MMF/AZA	MMF	MMF	AZA/CsA	RTX[1]
BEL	RTX[1]	CsA	BEL	Anifrolumab[3]
RTX	IVIG	RTX[1]	MMF	
TAC		CYC	Dapsone Thalidomide	
Voclosporin			Anifrolumab[3]	
			RTX[1]	

All circumstances	First-line Induction	Second-line Maintenance	Refractory disease

Nikolopoulos D, et. Rheumatol Int, 2022

The MUSE successful phase II trial of anifrolumab in SLE



Μελέτη φάσης II
305 ασθενείς

Furie R, et al. Arthritis Rheumatol 2017;69(2):376-86

Οι 8 πρώτοι ασθενείς που έλαβαν anifrolumab

- **Pt#1: SCLE**
  - *(Προηγούμενες Tx: HCQ, GC, CsA, AZA, MMF, BEL)*
- **Pt#2: SCLE**
  - *(Προηγούμενες Tx: HCQ, GC, MTX, CsA, BEL, RTX)*
- **Pt#3: DLE**
  - *(Προηγούμενες Tx: HCQ, GC, MTX, CsA, thalidomide)*
- **Pt#4: Δερματική αγγειίτιδα**
  - *(Προηγούμενες Tx: HCQ, GC, AZA, CYC)*
- **Pt#5: SCLE**
  - *(Προηγούμενες Tx: HCQ, GC, MTX, BEL)*
- **Pt#6: DLE**
  - *(Προηγούμενες Tx: HCQ, GC, AZA, MMF, CYC, δαψόνη)*
- **Pt#7: SCLE**
  - *(Προηγούμενες Tx: HCQ, GC, MTX, AZA, BEL, CYC)*
- **Pt#8: Arthritis**
  - *(Προηγούμενες Tx: HCQ, GC, MTX, BEL, CYC)*

Before ANI

3 mo post-ANI

Pt#1

Before ANI

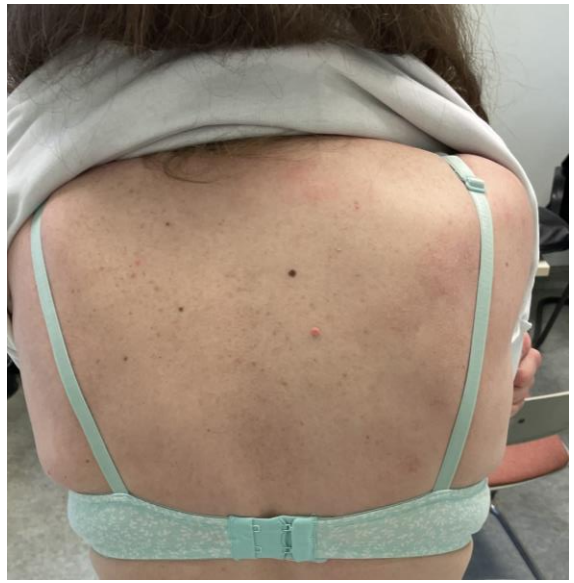
3 mo post-ANI

Pt#1

Pt#2

Before ANI

1 mo post-ANI



Φωτό Γ. Μωυσίδου

Pt#3

Before ANI

1 mo post-ANI

Φωτό Γ. Μωυσίδου

Οι 8 πρώτοι ασθενείς που έλαβαν anifrolumab

- Λιγότερο εμφανής βελτίωση σε DLE (αν και οι 2 ασθενείς αναφέρουν υποκειμενική ΄΄βελτίωση΄΄)

- Η μία ασθενής με προεξάρχουσες αρθραλγίες/αρθρίτιδα δεν ανταποκρίθηκε (διακοπή μετά από 3 μήνες)

Περίγραμμα ομιλίας

- **Νεφρίτιδα λύκου**
  - Ορισμός ανθεκτικής νόσους και θεραπευτικές επιλογές
  - Ο ρόλος της βοκλοσπορίνης, του belimumab

Περίπτωση ασθενούς #2

- Γυναίκα 27 ετών, **έγκυος 11 εβδομάδων**, με από 3ετίας διάγνωση ΣΕΛ (εξάνθημα χρυσαλίδος, εξάνθημα πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος-βραχιονίων (SCLE), πολυαρθρίτιδα, ↓ C3/C4), υπό HCQ 400 mg/day
  - Δύσπνοια - Οιδήματα ανα σάρκα
  - **ΑΠ 170-100 mmHg**
  - **SCr 2.2 mg/dl**
  - **Albumin 2.3 gr/dl**
  - **UPr: 8 gr/24h**, RBC κύλινδροι, RBCs 20-40 κοπ (δύσμορφα)
  - **Ht**: **23.3%** - C3/C4 χαμηλά

Βιοψία νεφρού: Νεφρίτιδα τάξης IV με μηνοειδείς σχηματισμούς σε > 50% των σπειραμάτων

Περίπτωση ασθενούς #2

- **Αγωγή εφόδου**: IV MP x 3 + PO GCs + IV-CYC (πρωτόκολλο NIH)
- **7 μήνες μετά** (πέρας της αγωγής εφόδου):
  - **ΑΠ** φυσιολογική
  - **SCr** 1.0 mg/dl
  - **Albumin 3.0 gr/dl**
  - **UPr: 4 gr/24h**, όχι κύλινδροι, RBCs 30 κοπ (δύσμορφα)
  - **Ht**: **30.5%** - C3/C4 χαμηλά
  - *Πώς κρίνεται η ανταπόκριση;*

Στόχοι θεραπείας στη νεφρίτιδα ΣΕΛ

1. **Στους 3-4 μήνες από την έναρξη αγωγής εφόδου**: Κάποια βελτίωση (πχ. 25%)

2. **Στους 6-12 μήνες από την έναρξη αγωγής εφόδου**: Επίτευξη μερικής ύφεσης

   - Μερική ύφεση= ≥ 50% μείωση UPr και < 3 gr/ ημέρα – SCr εντός 10% από baseline

3. **Στους 24 μήνες**: Επίτευξη πλήρους ύφεσης

   - Πλήρης ύφεση= UPr < 500 mg/ημέρα – SCr εντός 10% από baseline

* Πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος στους ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου για να επιτύχουν κλινική ανταπόκριση (πχ. νεφρωσικού επιπέδου πρωτεϊνουρία στην έναρξη)

Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2020;71: 1771–1782

Ένας εναλλακτικός ορισμός

- *“If no response to a single course of one standard therapy is considered refractory disease, then we suspect that the reported or perceived frequency of refractory LN is largely overestimated.”*

- *“We define refractory LN as no change in (or worsening of) proteinuria and/or estimated GFR in response to 2 different standard-of-care induction regimens after 4–6 months in patients who are adherent to treatment.”*

Arora S & Rovin B. Arthritis Rheumatol 2022 Feb 14

Μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία

10.2.4.2. Management of unsatisfactory response to treatment

Practice Point 10.2.4.2.1. An algorithmic approach to patients whose response to therapy is deemed unsatisfactory is provided in Figure LN6.

Figure LN6. Algorithm for the management of patients who show unsatisfactory response to initial therapy for active LN

1	Verify adherence to treatment
2	Ensure adequate dosing of immunosuppressive medications by measuring plasma drug levels if applicable or available (check mycophenolic acid level if on mycophenolic acid analogs/check infusion records if on cyclophosphamide)
3	Repeat biopsy if concern for chronicity or other diagnosis (e.g. thrombotic microangiopathy)
4	Consider switching to an alternative first-line regimen when there is persistent disease activity (mycophenolic acid analogs to cyclophosphamide-based regimen or vice versa)
5	Consider the following in patients refractory to first-line treatment regimens: • Combined mycophenolic acid analogs and calcineurin inhibitor therapy, or • Addition of rituximab, or • Extended course of i.v. pulse cyclophosphamide

i.v., intravenous

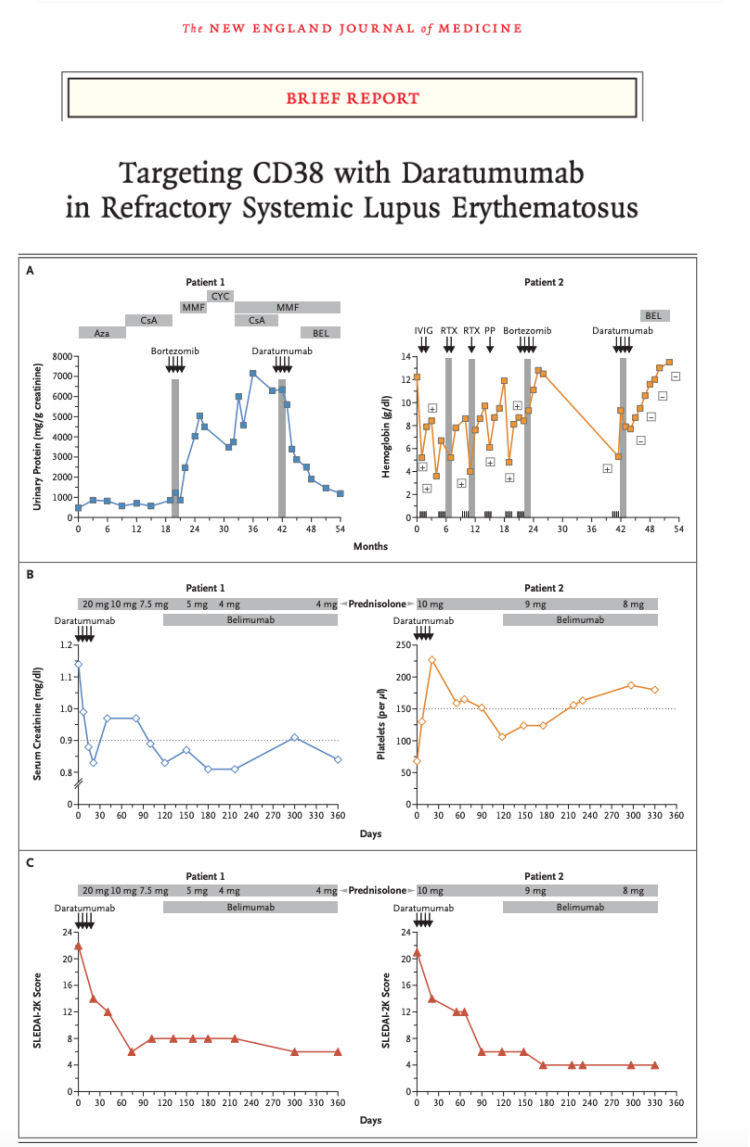
KDIGO 2021

Επιλογές σε ανθεκτική νεφρίτιδα ΣΕΛ

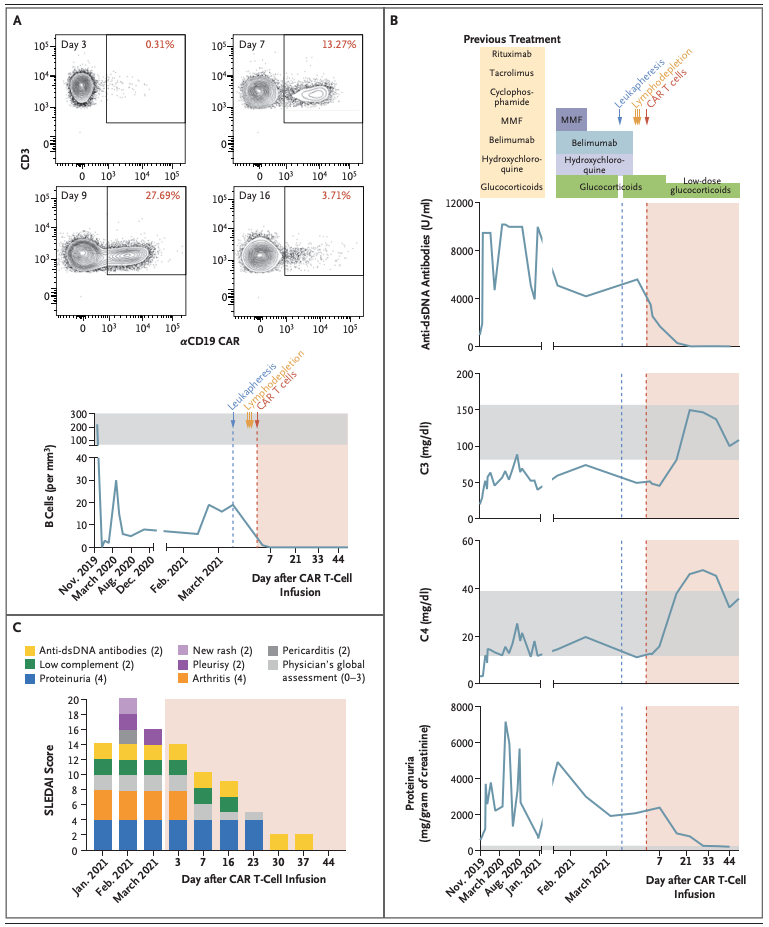
Θεραπευτικές επιλογές
1. Τιτλοποίηση σε μέγιστη ανεκτή δόση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα
2. Επιλογή άλλου παράγοντα (από MMF σε CYC ή αντίστροφα)
3. Προσθήκη RTX (μονοθεραπεία ή μαζί με ανοσοκατασταλτικό παράγοντα)
4. Προσθήκη αναστολέα καλσινευρίνης (voclosporin, tacrolimus) (μαζί με MMF)
5. Προσθήκη belimumab
6. Παρατεταμένη χορήγηση IV CYC ως 12 μήνες

Rivera F, et al. Am J Nephrol. 2014;40:105-12; Díaz-Lagares C, et al. Autoimmun Rev. 2012;11:357-64; Weidenbusch M et al. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:106-11; Vigna-Perez M, et al. Arthritis Res Ther. 2006;8:R83; Fanouriakis A, Bertsias G. EMJ Nephrol. 2015; 3: 83-89; Furie R, et al. N Engl J Med 2021

Το μέλλον;



Ostendorf L, et al. N Engl J Med 2020;383:1149-55



Mougiakakos, et al. N Engl J Med 2021; 385:567-569