



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ  
ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΕΠΕΜΥ

«Κλινικά Διλήμματα στις Μυοσκελετικές Παθήσεις»

***Επί αποτυχίας της υδροξυχλωροκίνης είναι απαραίτητη  
η μετάβαση σε άλλα DMARDs πριν την έναρξη  
βιολογικού παράγοντα;***

**Γεώργιος Μπερτσιάς**

Ρευματολογία, Κλινική Ανοσολογία και Αλλεργιολογία

Ιατρική Σχολή Π.Κ. και ΠΑ.Γ.Ν.Η.



Κέρκυρα, 19/04/2019



# Θεραπεία του ΣΕΛ

Belimumab

Κορτικοστεροειδή

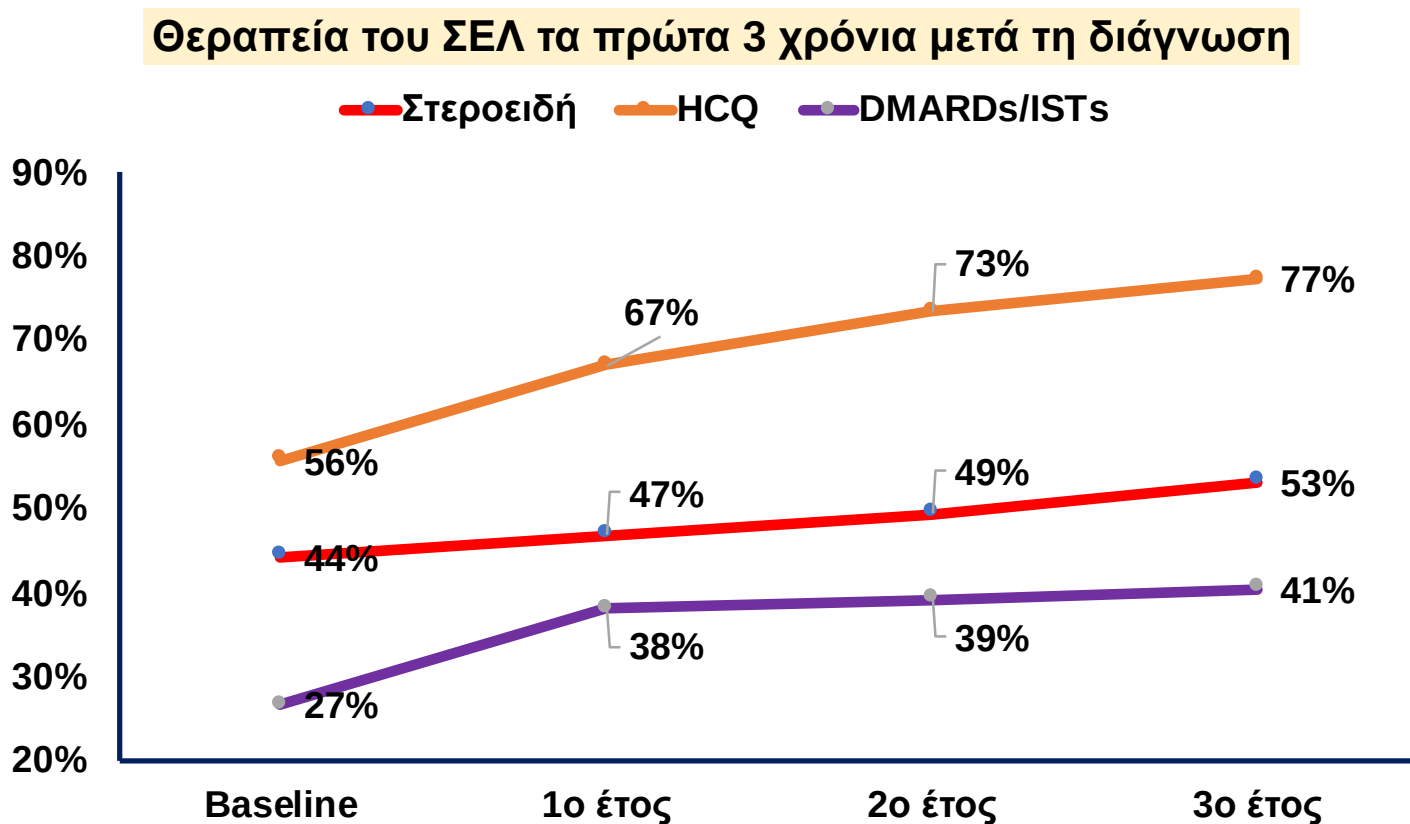
Υδροξυχλωροκίνη

Μεθοτρεξάτη  
Αζαθειοπρίνη  
Κυκλοσπορίνη  
Μυκοφαινολικό

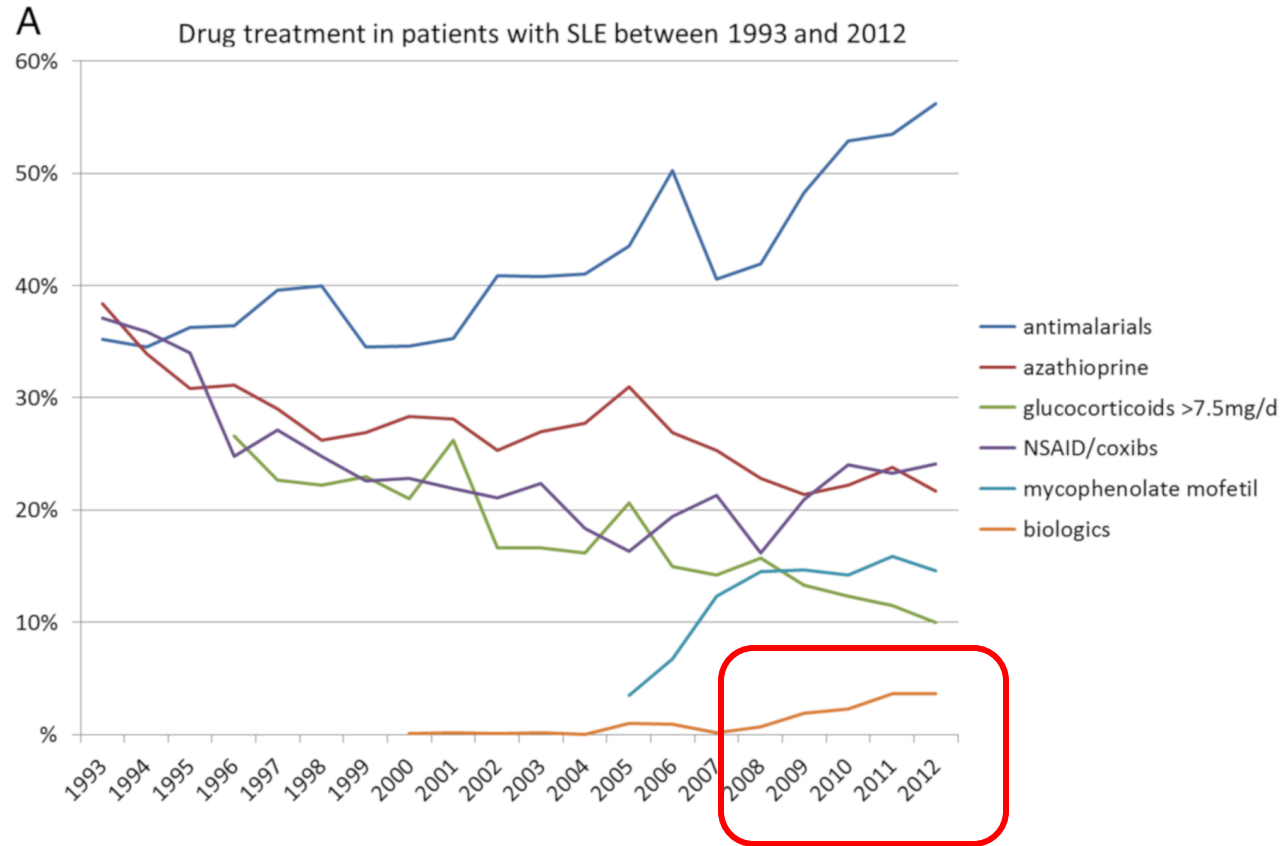
Κυκλοφωσφαμίδη

Rituximab

# Συχνή η ανάγκη για εντατικοποίηση της θεραπείας



# Διαχρονικές τάσεις στη χρήση θεραπειών στο ΣΕΛ



## Επίπεδο τεκμηρίωσης: Οδηγίες EULAR 2019

|                  | Level/Grade of Evidence |
|------------------|-------------------------|
| Υδροξυχλωροκίνη  | 1b/A                    |
| Μεθοτρεξάτη      | 1b/B                    |
| Αζαθειοπρίνη     | 2b/C                    |
| Κυκλοσπορίνη     | 2b/C                    |
| Μυκοφαινολικό    | 2a/B                    |
| Κυκλοφωσφαμίδη   | 2b/C                    |
| <b>Belimumab</b> | <b>1a/A</b>             |
| Rituximab        | 2b/C                    |

## Belimumab (add-on) *versus* "standard-of-care"

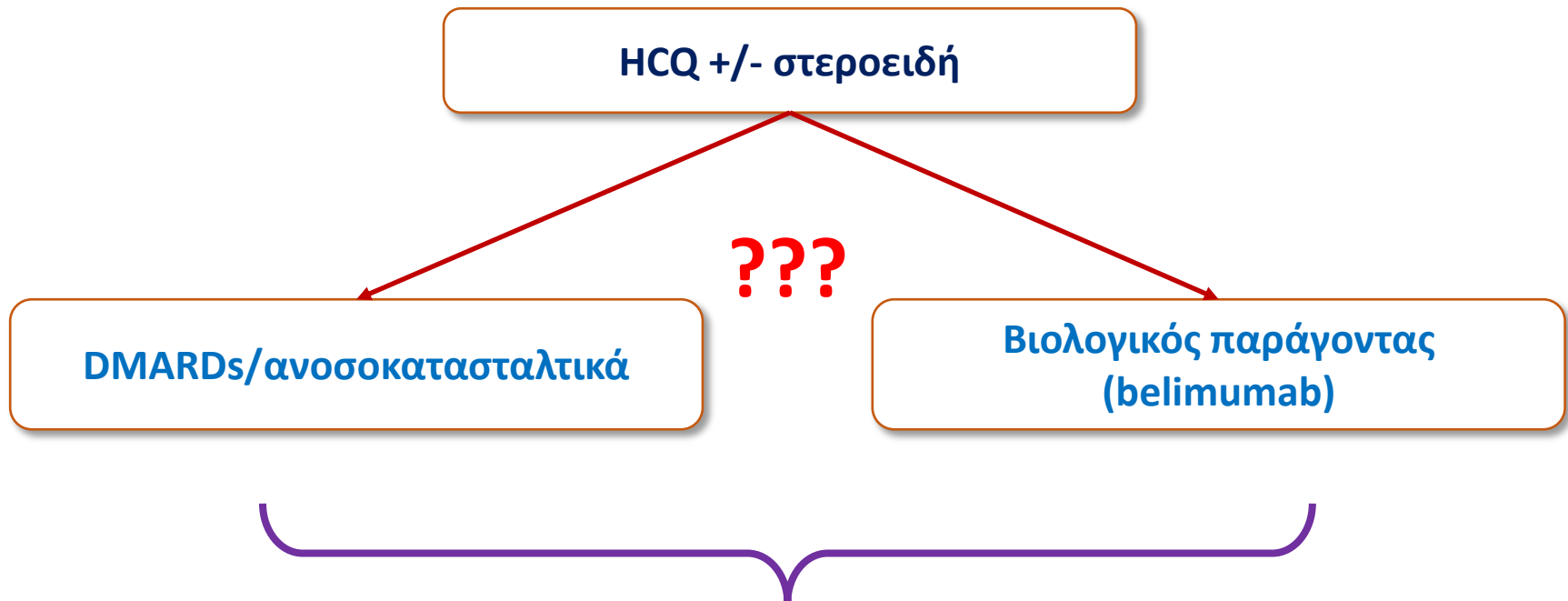
|                                               | Belimumab + SoC | SoC           |
|-----------------------------------------------|-----------------|---------------|
| <b>Κλινική ανταπόκριση</b><br>(δείκτης SRI-4) | <b>50.6%</b>    | <b>38.6%</b>  |
| <b>Χαμηλή ενεργότητα</b><br>(δείκτης LLDAS)   | <b>13.4%</b>    | <b>6.8%</b>   |
| <b>Σοβαρές εξάρσεις</b><br>(δείκτης SFI)      | <b>17.2%</b>    | <b>24.7%</b>  |
| <b>Αθροιστική δόση<br/>στεροειδών (mg)</b>    | <b>531</b>      | <b>916</b>    |
| <b>Βλάβη οργάνων (5 έτη)</b><br>(δείκτης SDI) | <b>+0.283</b>   | <b>+0.717</b> |
| <b>Ποιότητα ζωής</b> (δείκτης<br>SF-36 PCS)   | <b>4.18</b>     | <b>2.96</b>   |

## Τι περιλαμβάνει το “*standard of care*”; (κλινικές δοκιμές belimumab)

|                  | BLISS-52   | BLISS-76   | BEL Asia   | SQ BEL     |
|------------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Στεροειδή</b> | <b>96%</b> | <b>76%</b> | <b>98%</b> | <b>86%</b> |
| <b>HCQ</b>       | <b>67%</b> | <b>63%</b> | <b>70%</b> | <b>69%</b> |
| <b>DMARD</b>     | <b>42%</b> | <b>56%</b> | <b>65%</b> | <b>46%</b> |
| MTX              | 9%         | 19%        | 6%         | 11%        |
| AZA              | 26%        | 20%        | 9%         | 20%        |
| MMF              | 6%         | 17%        | 30%        | 12%        |

Σημαντικό ποσοστό (35–58%) ασθενών ήταν  
υπό θεραπεία μόνο με HCQ +/- GC !!

## Μετά το Plaquenil, τι?



- ☐ Ποια η αποτελεσματικότητα των DMARDs/ανοσοκατασταλτικών στο ΣΕΛ; Πόσο συγκρίσιμη είναι σε σχέση με το belimumab?
- ☐ Επηρεάζει η «βασική» θεραπεία την αποτελεσματικότητα του belimumab?
- ☐ Υπάρχουν δεδομένα από τη σύγκριση των δύο στρατηγικών;



## Κλινική αποτελεσματικότητα των DMARDs/ανοσοκατασταλτικών στο ΣΕΛ\*

### Μεθοτρεξάτη

- Βελτίωση σε **αρθρίτιδα** και **δερματικές εκδηλώσεις**
- **Μείωση δόσης στεροειδών** (ήπια/μέτρια δράση) σε ποικιλία άλλων εκδηλώσεων (π.χ. ορογονίτιδες)

### Αζαθειοπρίνη

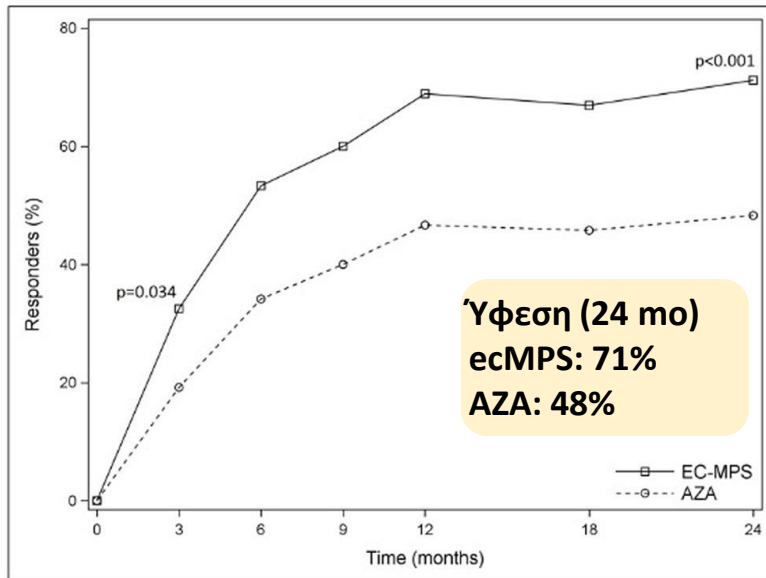
- **50–55% ανταπόκριση** (10–15% πλήρης ύφεση) [BILAG trial]
- Χρήση σε **ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων**
- Μείζονες **εξάρσεις νόσου**: 12%

\* εξω-νεφρική νόσος

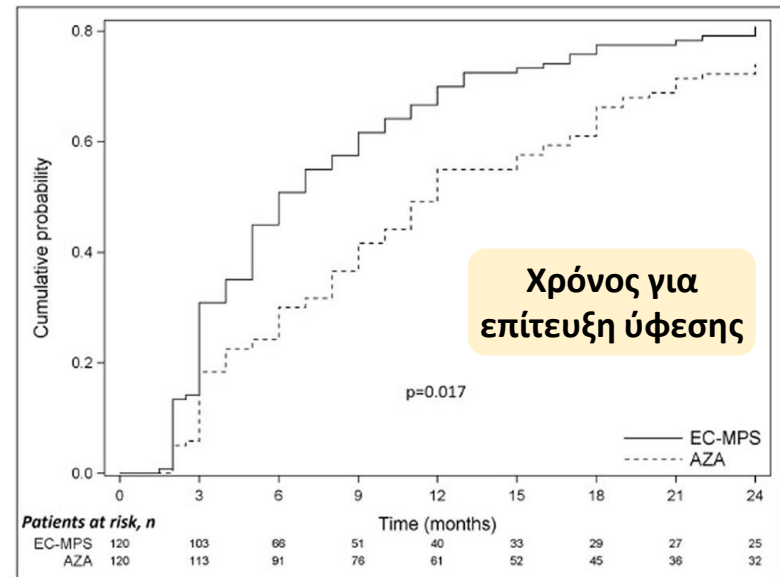
# Κλινική αποτελεσματικότητα του MMF \*

RCT (superiority) in 240 SLE patients: ecMPS (1440 mg/day) vs. AZA (2 m/kg/day)

A.



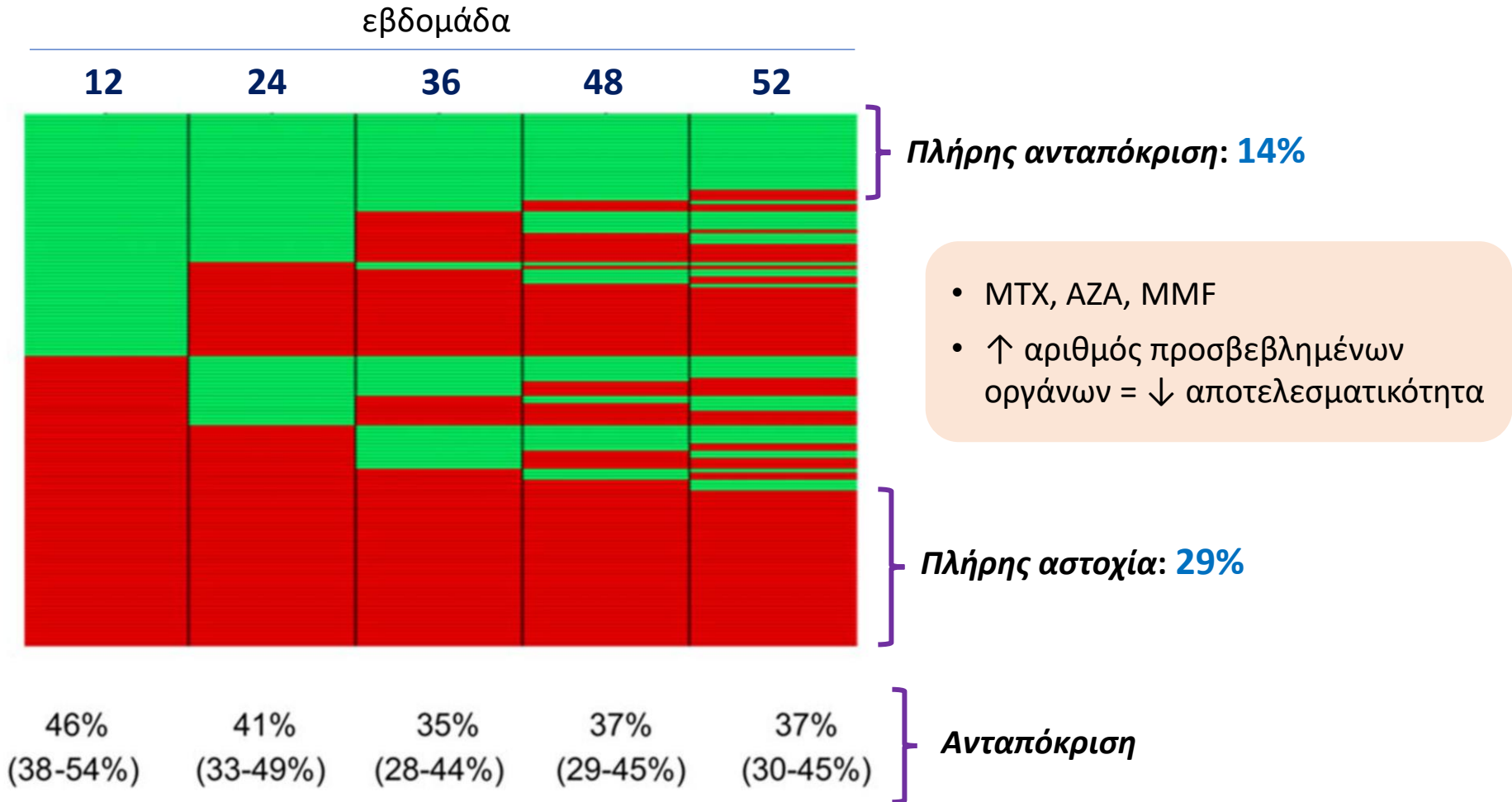
B.



- Πρώιμη νόσος!!
- Εξάρσεις ΣΕΛ (μέτριες/σοβαρές): 72% AZA vs. 50% ecMPS
- Μείωση δόσης στεροειδών: MMF >> AZA

\* εξω-νεφρική νόσος

# Συμβατική θεραπεία σε ενεργό ΣΕΛ



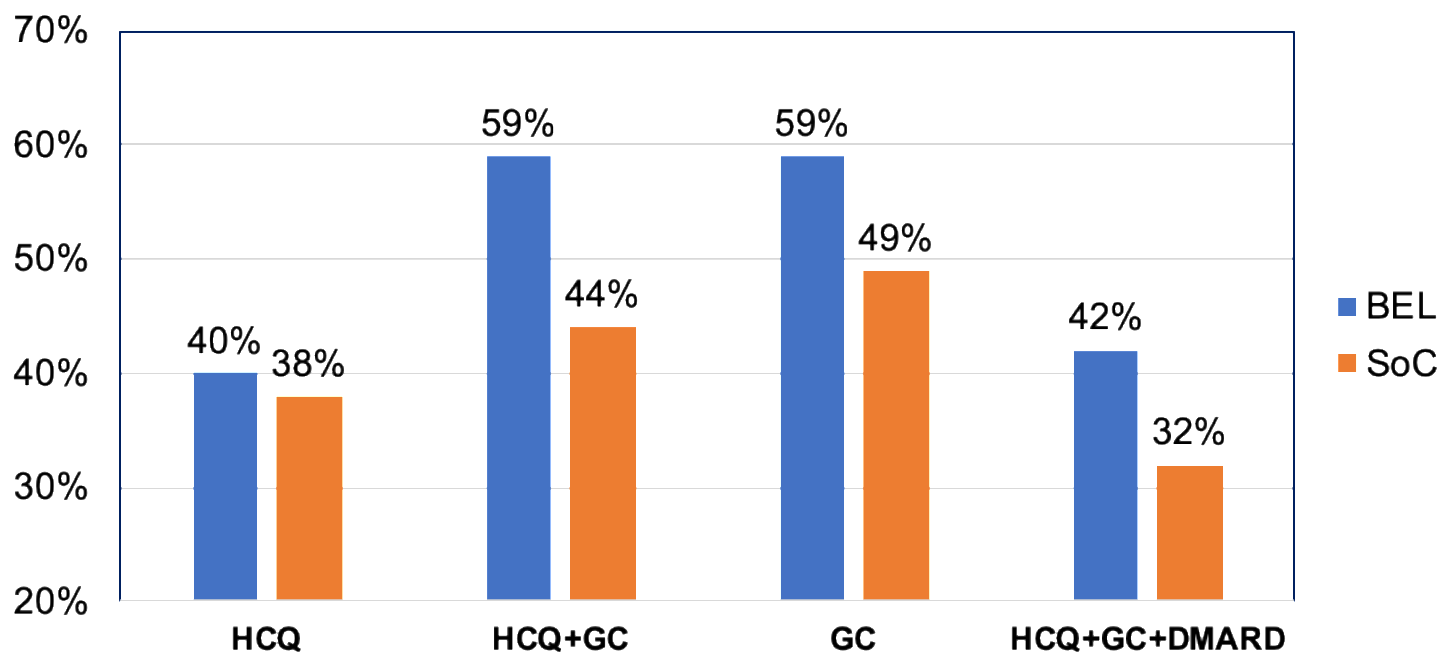
## Μετά το Plaquenil, τι?



- ☐ Ποια η αποτελεσματικότητα των DMARDs/ανοσοκατασταλτικών στο ΣΕΛ; Πόσο συγκρίσιμη είναι σε σχέση με το belimumab?
- ☐ Επηρεάζει η «βασική» θεραπεία την αποτελεσματικότητα του belimumab?
- ☐ Υπάρχουν δεδομένα από τη σύγκριση των δύο στρατηγικών;

## Μεταβάλλεται η κλινική ανταπόκριση στο belimumab ανάλογα με τη «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)**

## Belimumab: πριν ή μετά τα DMARDs?

### ✓ Πριν τα DMARDs

- «Στοχευμένη» δράση στην παθοφυσιολογία της νόσου
- Καλός έλεγχος της νόσου, μείωση των υποτροπών
- Κλινική αποτελεσματικότητα σε πολυσυστηματική νόσο
- Ελάττωση της έκθεσης σε στεροειδή
- Καλά ανεκτό, λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, μακροχρόνια ασφάλεια
- Μείωση βλάβης από τελικά όργανα

# Belimumab: πριν ή μετά τα DMARDs?

## ✓ Πριν τα DMARDs

- «Στοχευμένη» δράση στην παθοφυσιολογία της νόσου
- Καλός έλεγχος της νόσου, μείωση των υποτροπών
- Κλινική αποτελεσματικότητα σε πολυσυστηματική νόσο
- Ελάττωση της έκθεσης σε στεροειδή
- Καλά ανεκτό, λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, μακροχρόνια ασφάλεια
- Μείωση βλάβης από τελικά όργανα

## ✗ Μετά τα DMARDs

- Τα DMARDs έχουν κλινική αποτελεσματικότητα
- «Ευκολότερη» πρόσβαση/προμήθεια
- Μακροχρόνια εμπειρία με τη χρήση τους
- Πλεονέκτημα σε εγκυμοσύνη (AZA)
- Δεν υπάρχουν head-to-head (vs. belimumab) συγκριτικά δεδομένα!
- Χαμηλότερο κόστος!

# Συμπεράσματα (I)

- Σε ενεργό ΣΕΛ παρά τη συμβατική αγωγή, η προσθήκη του **belimumab** είναι αποτελεσματική *ανεξάρτητα της προηγούμενης ή σύγχρονης χρήσης DMARDs*
- Πλεονεκτεί η χρήση του σε ασθενείς με **πολυσυστηματική νόσο, ανάγκη λήψης στεροειδών ή/και ανοσολογική ενεργότητα**
- Η χρήση του **belimumab** σε **πρώιμη νόσο** πιθανώς να συνοδεύεται από **οφέλη ως προς τη μακροχρόνια πρόγνωση/εξέλιξη της νόσου** (υποτροπές, στεροειδή, βλάβη οργάνων). *Ωστόσο, μένει να αποδειχθεί η ανωτερότητα αυτής της στρατηγικής.*



## Συμπεράσματα (II)

- Στις περισσότερες περιπτώσεις, **προτείνεται η χρήση τουλάχιστον ενός (1) DMARDs (MTX, AZA, MMF)** για διάστημα 3–6 μηνών και επί αποτυχίας, η προσθήκη belimumab (add-on)
- Μεγαλύτερη σημασία έχει η θεραπευτική στρατηγική που στοχεύει σε:
  - ✓ Χαμηλή ενεργότητα ή ύφεση της νόσου, από τα αρχικά της στάδια
  - ✓ Ελαχιστοποίηση των στεροειδών στο στάδιο συντήρησης
  - ✓ Περιορισμός των ανεπιθύμητων παρενεργειών
  - ✓ Βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών