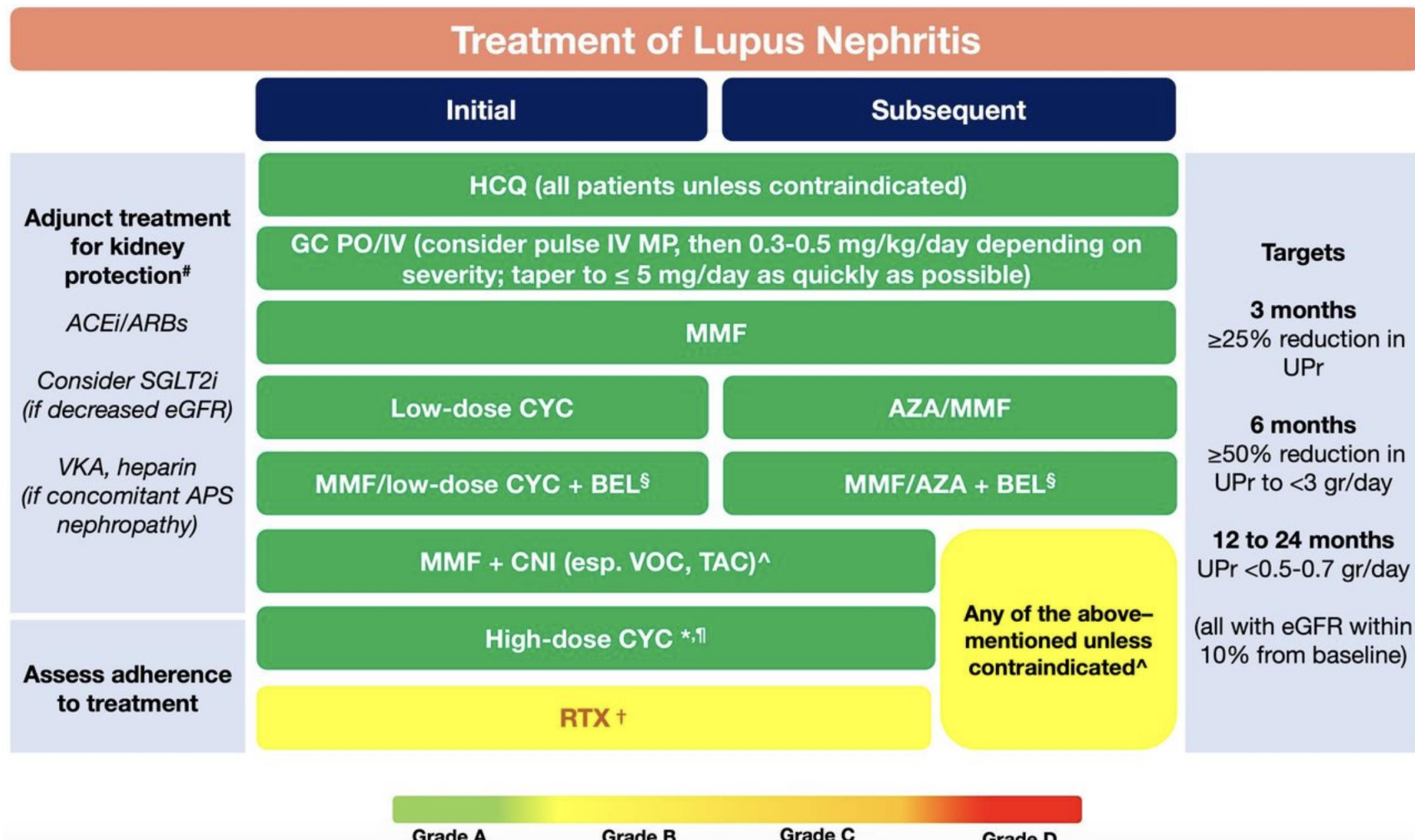


ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ 1^{ου} ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΣΤΑΒΕΡΗ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Β'
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ ΛΥΚΟΥ



Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update



KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS

10.2.3 Class III or Class IV lupus nephritis

10.2.3.1 Initial therapy of active Class III/IV lupus nephritis

Recommendation 10.2.3.1.1: We recommend that patients with active Class III or IV LN, with or without a membranous component, be treated initially with glucocorticoids plus any *one* of the following:

- i. mycophenolic acid analogs (MPAA) (1B); or
- ii. low-dose intravenous cyclophosphamide (1B); or
- iii. belimumab and either MPAA or low-dose intravenous cyclophosphamide (1B); or
- iv. MPAA and a calcineurin inhibitor (CNI) when kidney function is not severely impaired (i.e., estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≤ 45 ml/min per 1.73 m²) (1B).

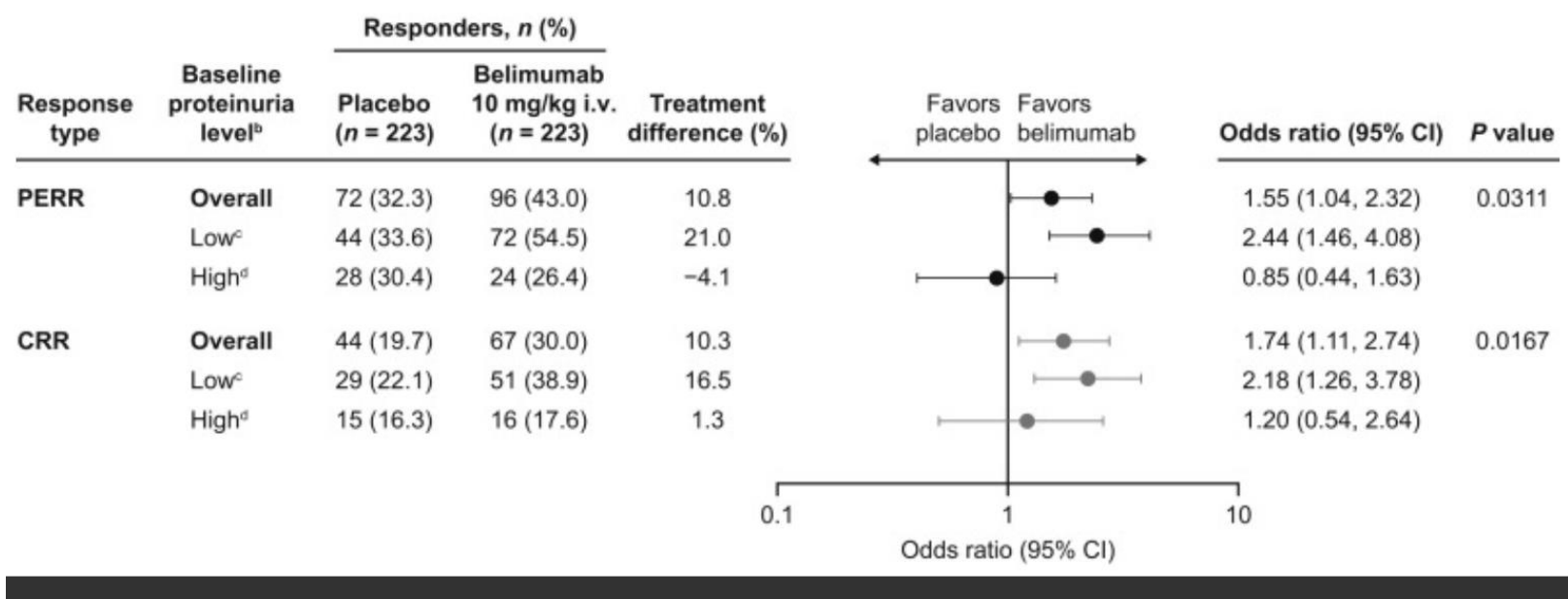
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ ΛΥΚΟΥ

ΣΤΟΧΟΙ:

1) Μείωση λευκωματουρίας

-25%	3 μήνες	
plus 2) eGFR 10% του baseline	6 μήνες	
-50% - < 3 g/d	12-24 μήνες	
< 500-700 mg/d		

BELIMUMAB: MONO OTAN UPCR < 3g/d



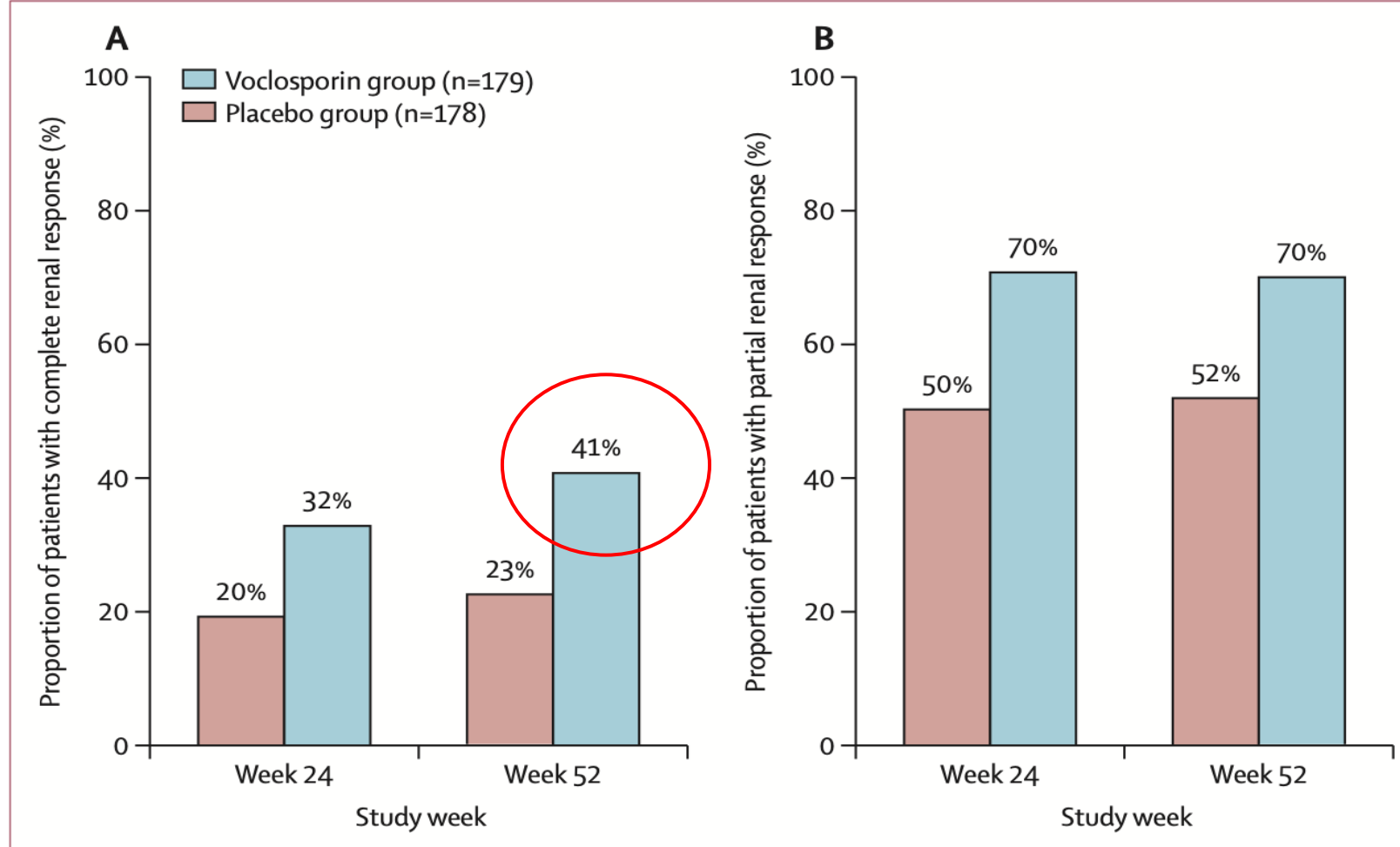
Rovin BH, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022 Feb;101(2):403-413

BELIMUMAB + SoC: ΠΛΗΡΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ 2 ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΟ 30%

End Point	Belimumab (N=223) number (percent)	Placebo (N=223)	Difference percentage points	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
Primary end point: primary efficacy renal response at wk 104†	96 (43)	72 (32)	11	1.6 (1.0 to 2.3)	0.03
Major secondary end points					
Complete renal response at wk 104‡	67 (30)	44 (20)	10	1.7 (1.1 to 2.7)	0.02
Primary efficacy renal response at wk 52§	104 (47)	79 (35)	11	1.6 (1.1 to 2.4)	0.02
Time to renal-related event or death¶	NA	NA	NA	0.5 (0.3 to 0.8)	0.001
Ordinal renal response without urinary sediment at wk 104					
Complete renal response	67 (30)	44 (20)	10	NA	0.01
Partial renal response**	39 (18)	38 (17)	<1	NA	
No response	117 (52)	141 (63)	-11	NA	

Furie R , Rovin BH , Houssiau F , *et al.* Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. N Engl J Med 2020;**383**:1117–28. [doi:10.1056/NEJMoa2001180](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001180)

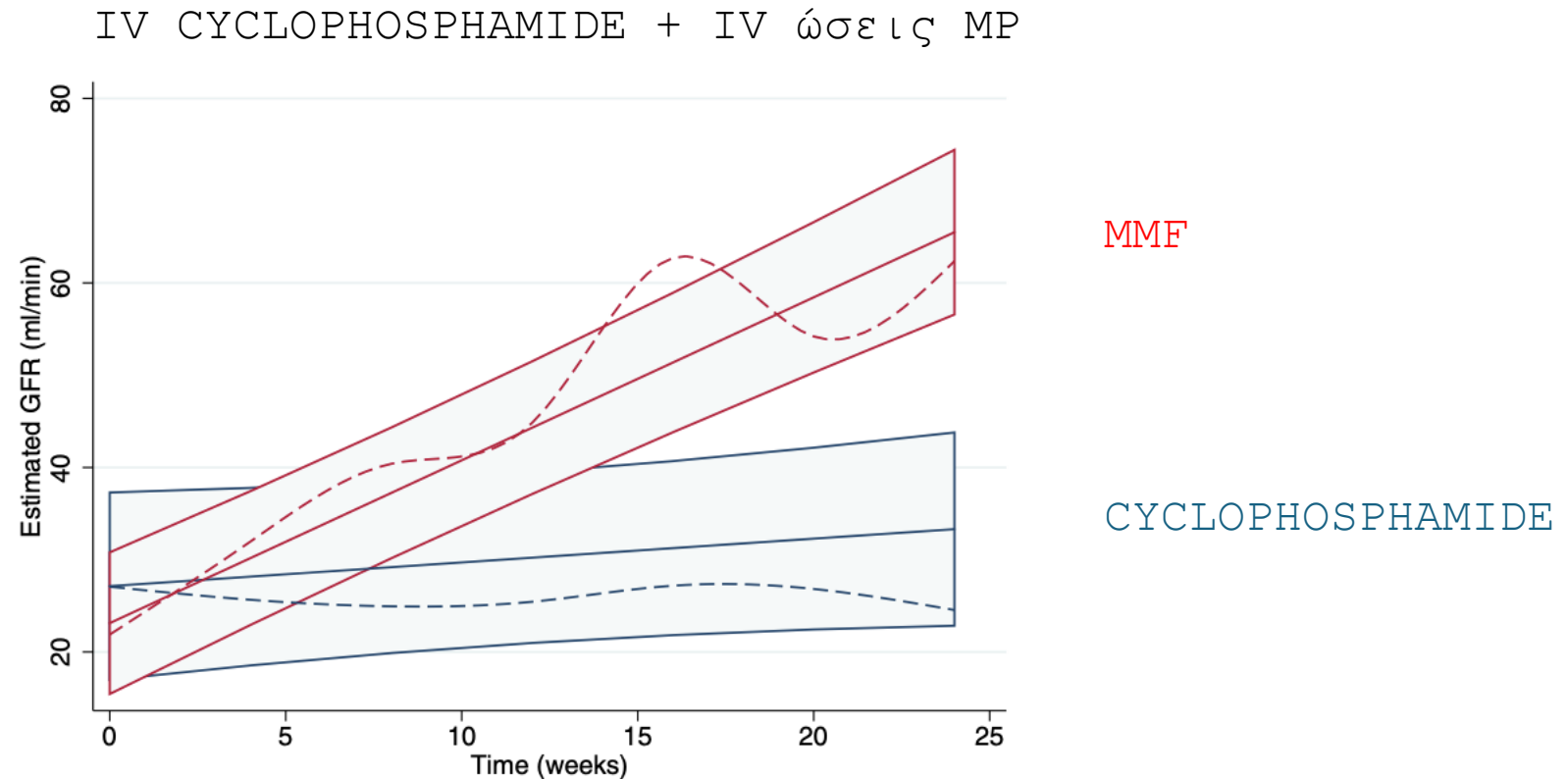
VOCLOSPORIN: ΠΛΗΡΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ 1 ΧΡΟΝΟ ΣΤΟ 41%



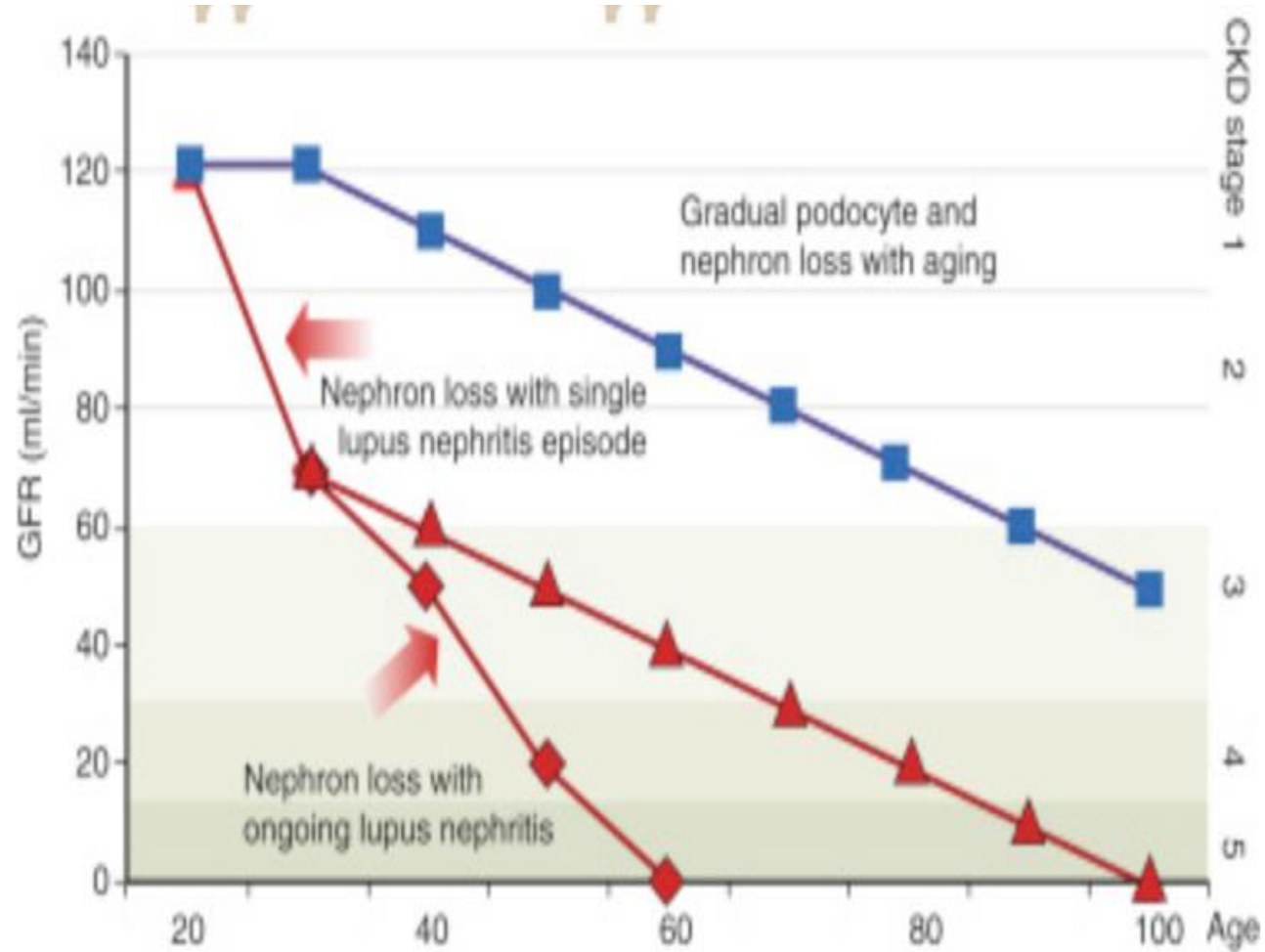
Rovin BH , Teng YKO , Ginzler EM , *et al.* Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;**397**:2070–80. [doi:10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)

ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

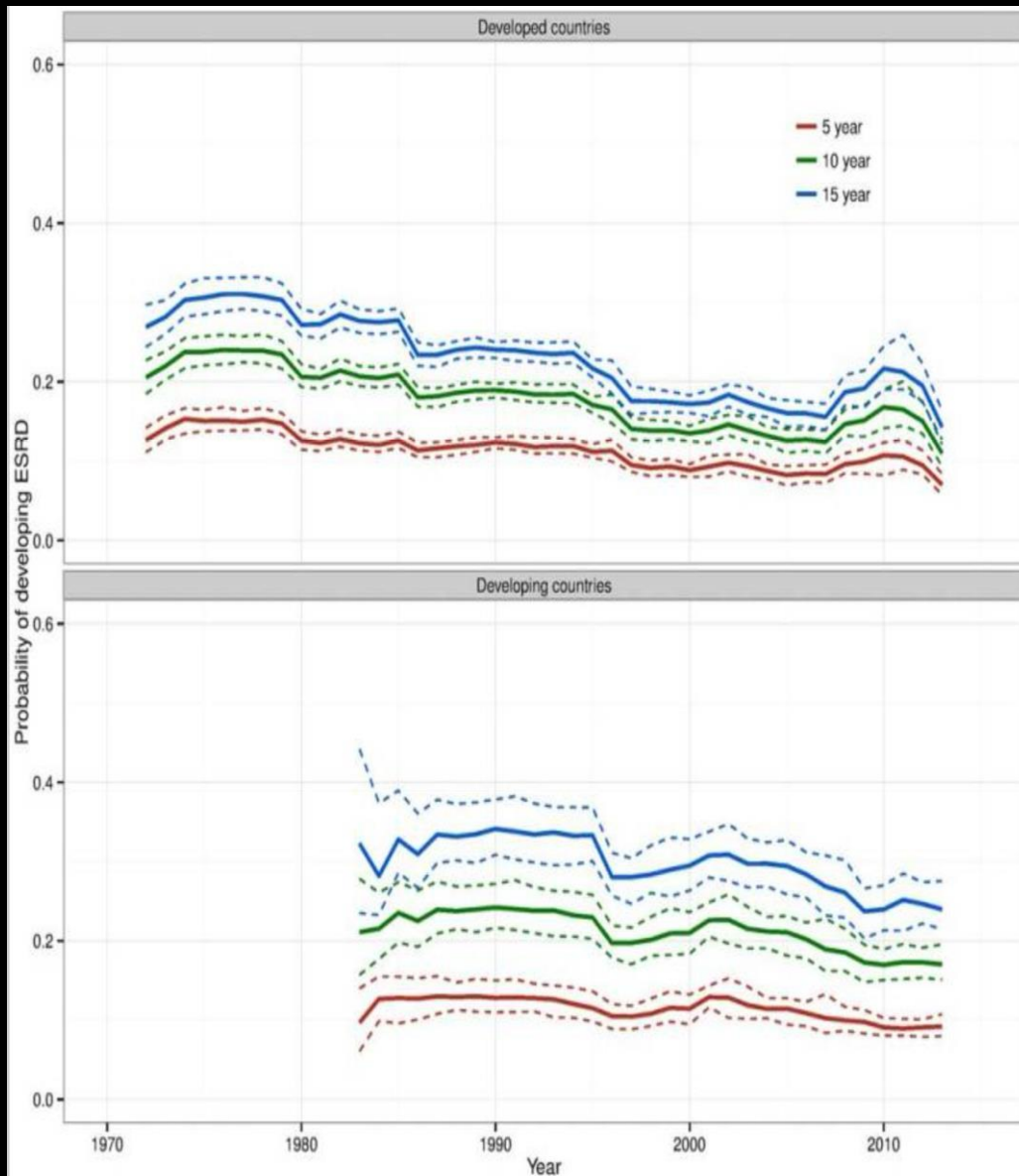
- ❖ Χαμηλό eGFR
- ❖ Μηνοειδείς σχηματισμοί ή ινιδοειδής νέκρωση στη βιοψία
- ❖ Σοβαρή διάμεση φλεγμονή



ΕΠΙΤΑΚΤΙΚΗ Η ΑΝΑΓΚΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΧΝΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΛΥΚΟΥ



Κίνδυνος για ΧΝΝ
Τελικού Σταδίου
σε ασθενείς με LN

ESRD risks at

5 years: 12%

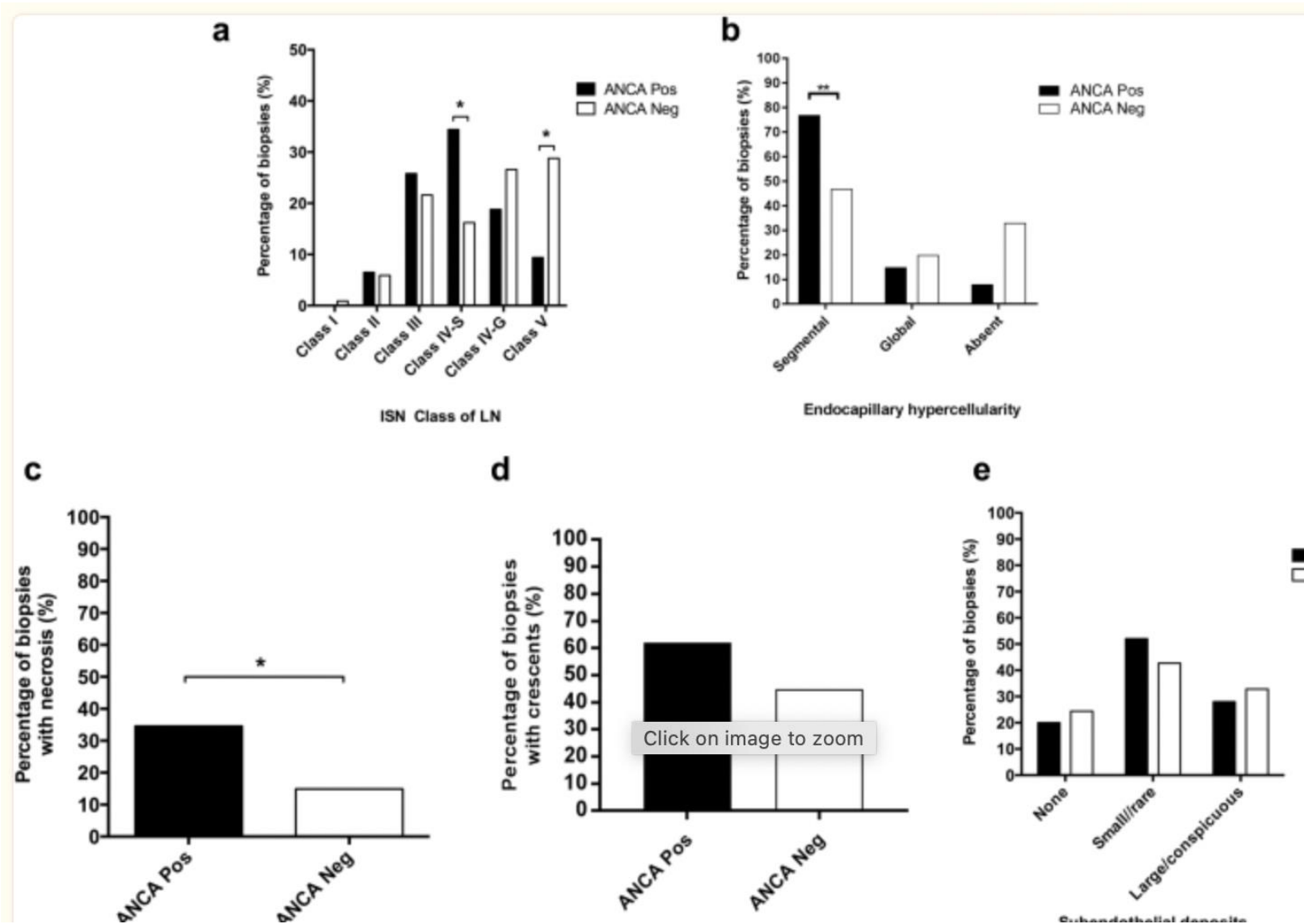
10 years: 19%

15 years: 26% in the late 2000s.

Tektonidou MG et al. A&R 2016; 68:1432.

SLE WITH ANCA POSITIVITY. ??????????

ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ GUIDELINES



Turner-Stokes T, Wilson HR, Morreale M, Nunes A, Cairns T, Cook HT, Pusey CD, Tarzi RM, Lightstone L. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. *Kidney Int.* 2017 Nov;92(5):1223-1231.

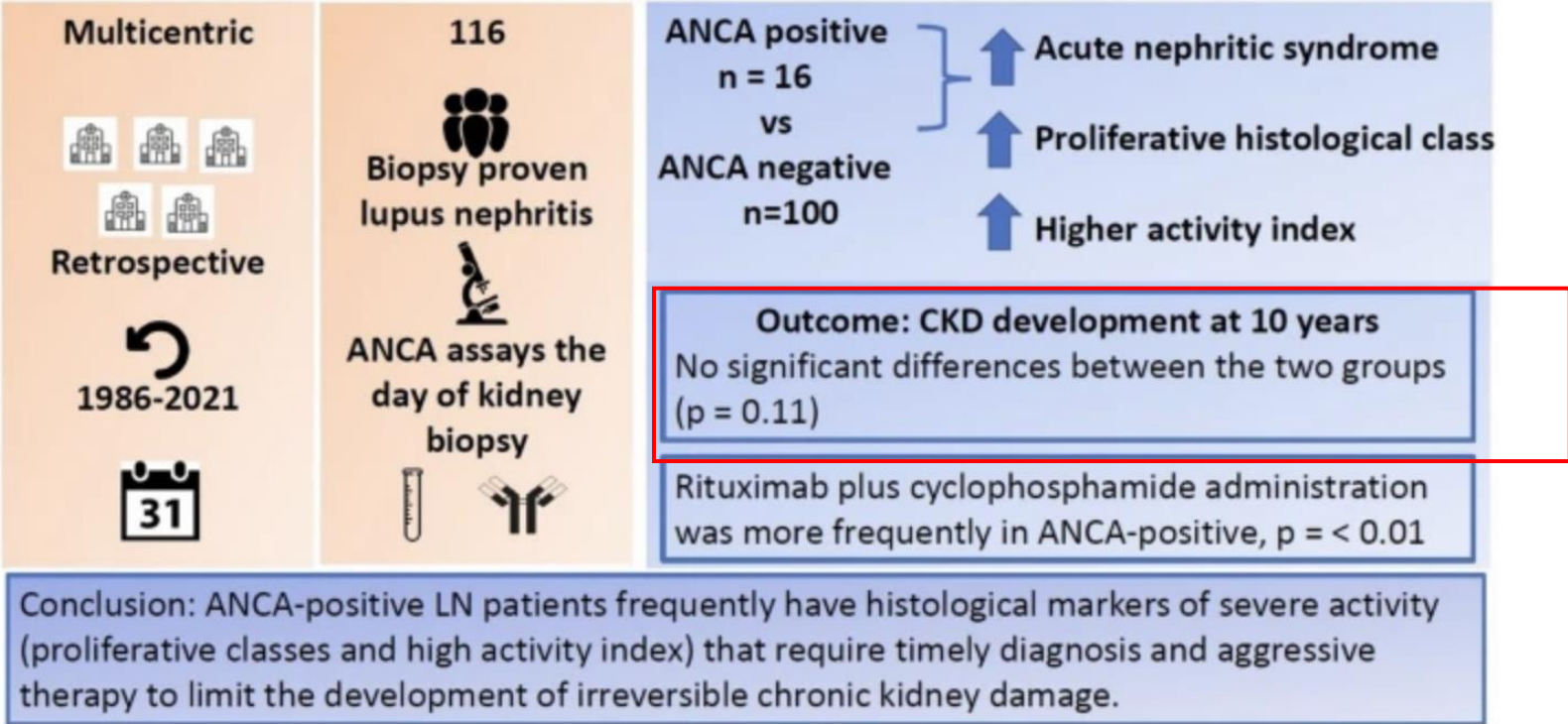
ΤΟ ΜΜΦ ΠΕΤΥΧΑΙΝΕΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Treatment responses and follow-up data based on induction therapies

	Total (n=49)	MMF group (n=20)	CYC group (n=18)	The other-regimens group (n=11)	p Value*
Follow-up time, months	100.17 (51.82–186.20)	149.88 (97.47–191.53)	96.35 (25.36–169.06)	81.60 (34.90–119.90)	0.114
Treatment response					
Complete remission	22 (44.90)	13 (65.00)	3 (16.67)	6 (54.55)	0.004
Partial remission	27 (55.10)	15 (75.00)	6 (33.33)	6 (54.55)	0.021
Total remission	27 (55.10)	15 (75.00)	6 (33.33)	6 (54.55)	0.021
Renal relapse	8 (29.63)	5 (33.33)	2 (33.33)	1 (16.67)	0.900
Clinical data at the last follow-up					
SLEDAI, score	2 (0–6)	2 (0–4)	4 (2–11)	2 (0–5)	0.015
Proteinuria, g/24 hours	0.39 (0.79–1.06)	0.28 (0.13–0.49)	1.06 (0.43–3.53)	0.25 (0.18–0.49)	0.001

Li C, Zhou ML, Liang DD, Wang JJ, Yang J, Zeng CH, Liu ZH, Zhang HT. Treatment and clinicopathological characteristics of lupus nephritis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity: a case-control study. *BMJ Open*. 2017 Jul 28;7(7):e015668.

Prevalence and clinical significance of ANCA positivity in lupus nephritis: a case series of 116 patients and literature review



Lacetera R, et al. Prevalence and clinical significance of ANCA positivity in lupus nephritis: a case series of 116 patients and literature review. J Nephrol. 2023 May;36(4):1059-1070.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ 2^οΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΣΕΛ

EULAR GUIDELINES

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1^{ης} ΓΡΑΜΜΗΣ

- Τοπικά σκευάσματα (γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς καλσινευρίνης)
- Ανθελonoσιακά (υδροξυχλωροκίνη φάρμακο εκλογής, εναλλακτικά χλωροκίνη, κινακρίνη (μεπακρίνη))
- Με ή χωρίς συστηματικά γλυκοκορτικοειδή

40% ΔΕΝ βελτιώνεται

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2^{ης} ΓΡΑΜΜΗΣ

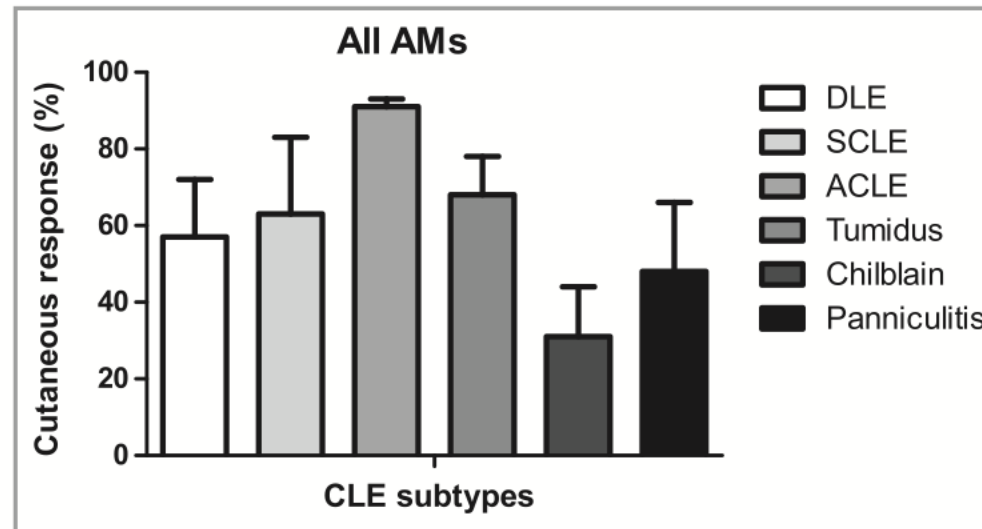
- Anifrolumab
- Belimumab
- Methotrexate
- Mycophenolate

HCQ or

CQ or

HCQ + quinacrine or

CQ + quinacrine



HCQ or CQ or HCQ
+ quinacrine or
CQ + quinacrine

**Response for LEP:
48%**

Fig 3. Efficacy of antimalarials (AMs) among cutaneous lupus erythematosus (CLE) subtypes. DLE, discoid lupus erythematosus; SCLE: subacute CLE; ACLE, acute CLE. CLE subtypes are classified in descending order of the number of courses of AMs used.

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΣΕΛ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2^{ΗΣ} ΓΡΑΜΜΗΣ

- **Methotrexate**
 - **Mycophenolate**
- 65%

- **Anifrolumab** vs placebo at week 52
54% of 315 vs 38% of 312 with BILAG-2004
55% of 348 vs 39% of 351 with SLEDAI-2K
46% of 107 vs 25% of 94 in CLASI-A

Morand EF, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol.* 2022 Apr;4(4):e282-e292.

- **Belimumab** pooled odds of clinical response at 52 weeks in belimumab group 44% higher compared to nonusers (OR 1.44). A clinical response was first noted after 20 weeks of starting belimumab (OR 1.35), with a sustained clinical response through 1 year.

Kneeland R, et al. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023 Aug;75(8):1838-1848.

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΣΕΛ

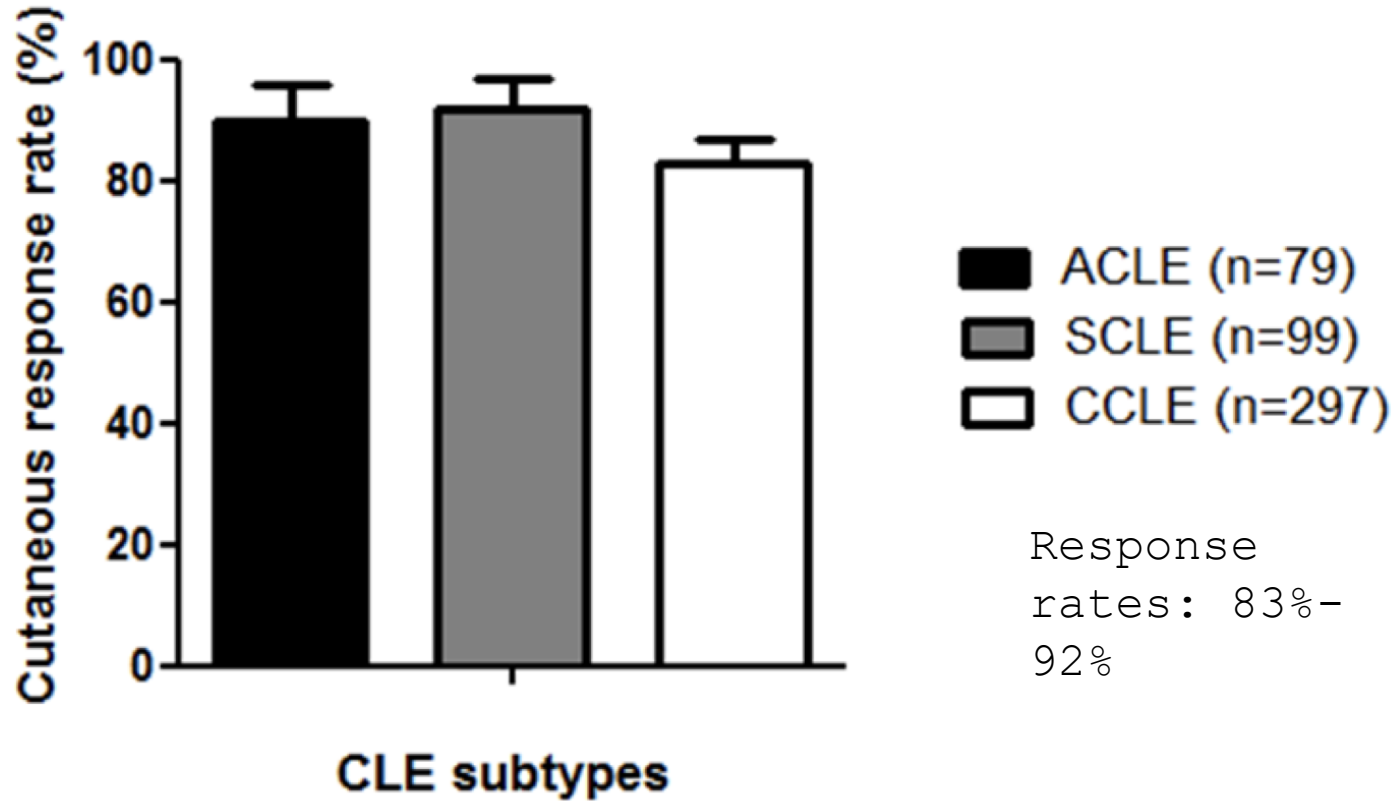
ΦΑΡΜΑΚΑ 2^{ης} ή 3^{ης} ΓΡΑΜΜΗΣ

- Δαπσόνη
- Ρετινοειδή
- Αναστολείς καλσινευρίνης
- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Rituximab
- Θαλιδομίδη |
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ
- Λεναλιδομίδη
ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ

ΘΑΛΙΔΟΜΙΔΗ



Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, Barbaud A, Francès C, Arnaud L. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb;78(2):342-350.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.059.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ 3^{ΟΥ} ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗ ΓΙΑ ΟΡΓΑΝΟ Ή ΤΗ ΖΩΗ ΣΕΛ EULAR GUIDELINES

- IV Cyclophosphamide
- ΣΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ
Rituximab

Πλασμαφαίρεση

Μεταμόσχευση πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων

CAR-T cells. ????????

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ ΛΥΚΟΥ

- Υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (0,5–1mg/Kg)
- Κυκλοσφαμίδη (ή αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολικό)

ΣΕ επίμονες περιπτώσεις

- Rituximab
- IVIG
- Πλασμαφαίρεση

Βελτιώνει

- LVEF
- SMWI

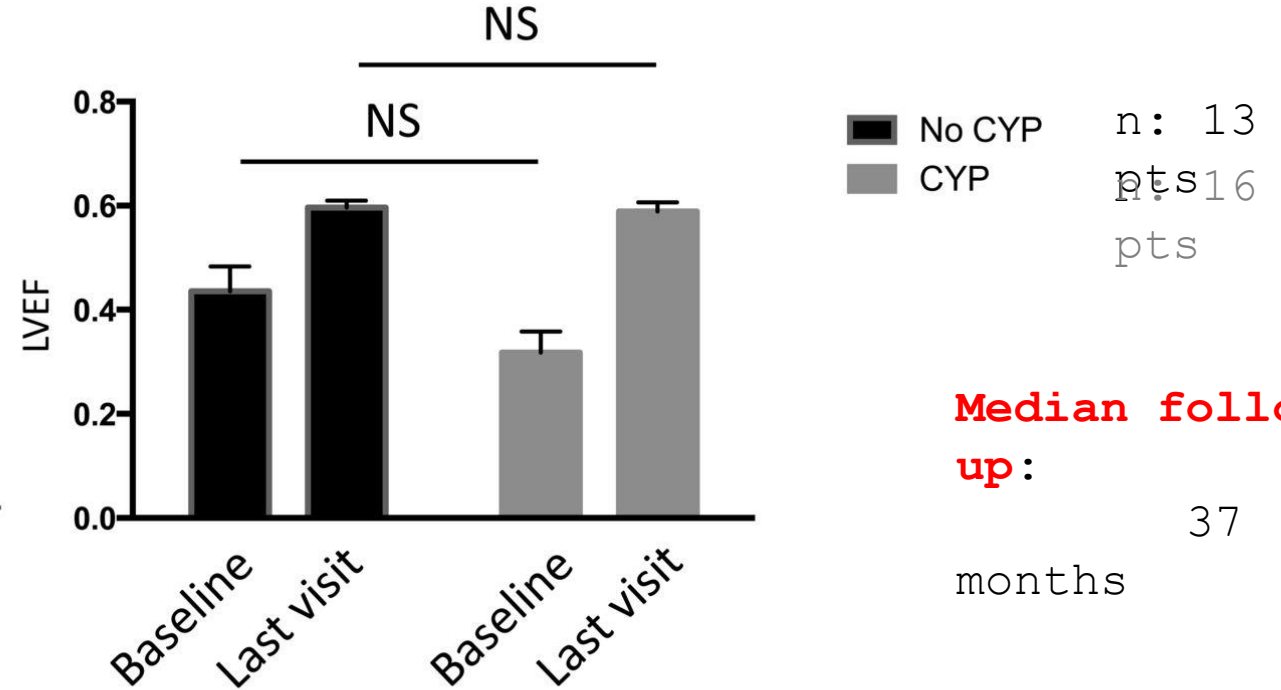
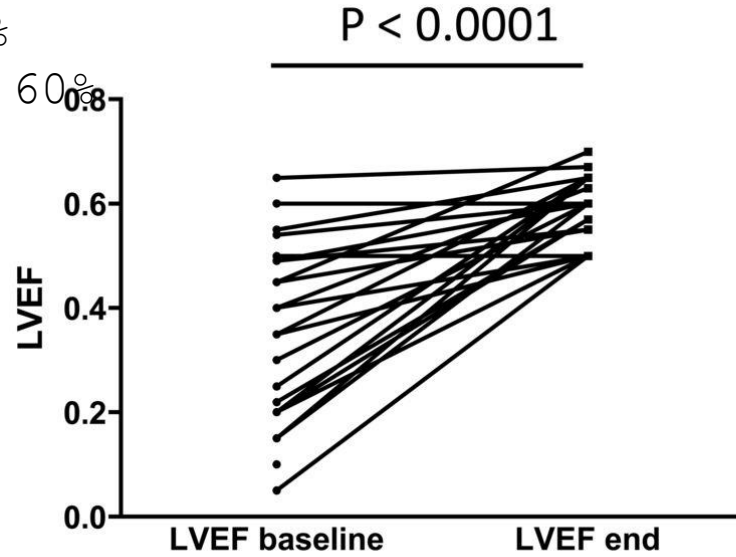
ΤΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΒΕΛΤΙΩΘΗΚΕ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ

Median LVEF

Baseline: 37%

1 month: 50%

Last visit: 60%



Median follow-up: 37 months

CS: n = 28
 CYC: n = 16
 IVIg: n = 8
 and/or MMF: n = 2. A

ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ ΙΣΩΣ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΛΙΓΟ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΡΤs ΜΕ LVEF < 40%

ΣΕΛ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ EULAR GUIDELINES

- Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ μετά το πρώτο θρομβωτικό συμβάν (αρτηριακό ή φλεβικό)
- Χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-100 mg/d) [ΣΕΛ με high risk aPL profile = (+) LA or double or triple aPL) χωρίς APS]

Όχι direct oral anticoagulants (DOACs)

Ναι HCQ (SLE-aPL or SLE/APS)

Rivaroxaban vs warfarin in high risk patients

Table 4. Adjudicated efficacy and safety outcomes*

Outcome	Rivaroxaban N=59	Warfarin N=61	HR (95% CI)	P Value	Rivaroxaban N=59	Warfarin N=61	HR (95% CI)	P Value
	As treated analysis				ITT analysis			
Thromboembolic events, major bleeding and vascular death	11 (19)	2 (3)	6.7 (1.5-30.5)	0.01	13 (22)	2 (3)	7.4 (1.7-32.9)	0.008
Arterial thrombosis	7 (12)	0			7 (12)	0		
Ischemic stroke	4 (7)	0	-	-	4 (7)	0	-	-
Myocardial Infarction	3 (5)	0			3 (5)	0		
Venous thromboembolism	0	0			1 (2)	0		
Major bleeding	4 (7)	2 (3)	2.5 (0.5-13.6)	0.3	4 (7)	2 (3)	2.3 (0.4-12.5)	0.3
Death	0	0	-	-	1 (2)	0	-	-

Rivaroxaban
No benefit

Excess risk

*number in parenthesis denotes percent with respect to total

Η ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ ΣΤΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

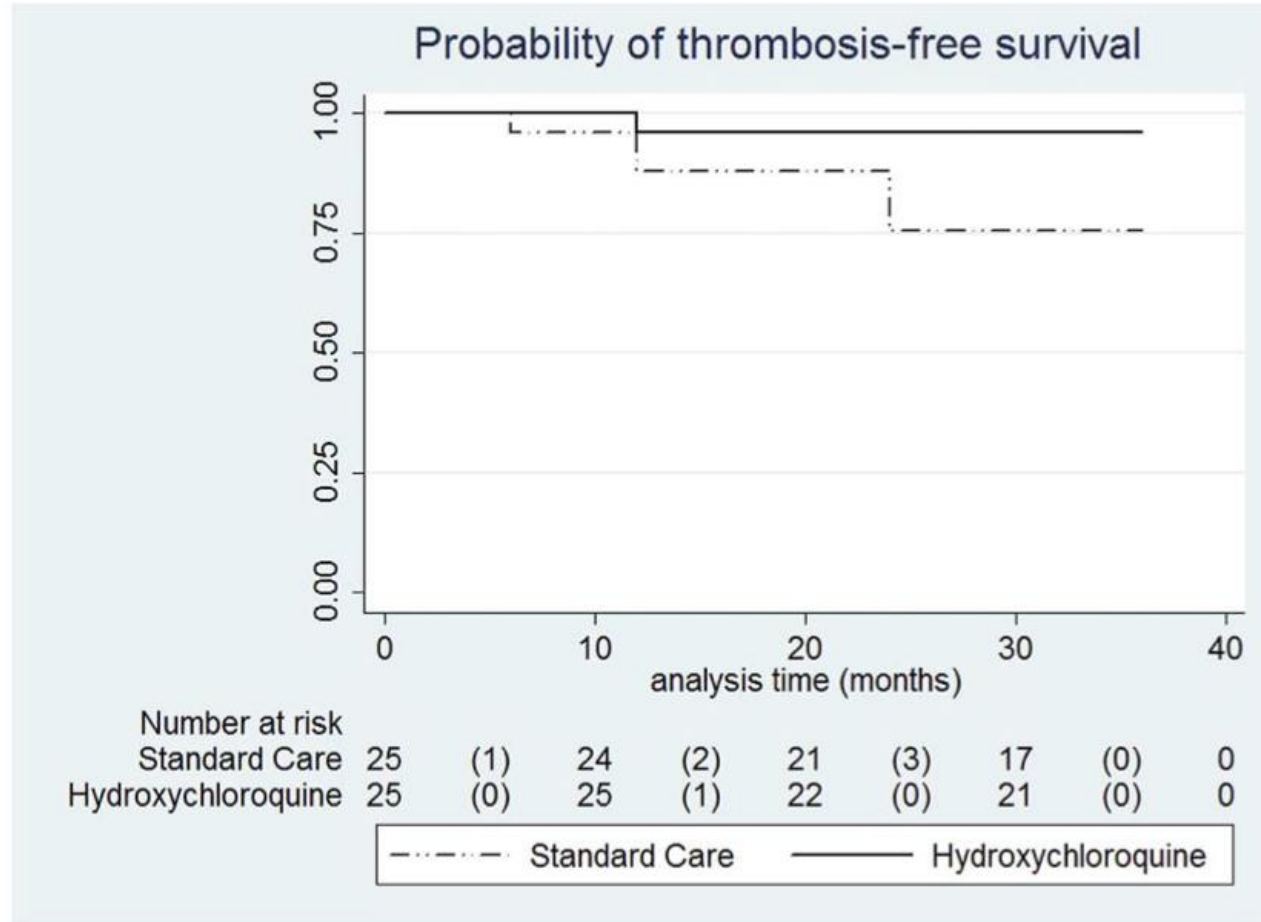


Fig. 2. Kaplan-Meier curves of thrombosis-free survival in PAPS patients on Hydroxychloroquine vs. Standard care alone.

Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev.* 2020.

Petri M, Konig MF, Li J, Goldman DW.

**Association of Higher Hydroxychloroquine Blood Levels With
Reduced Thrombosis Risk in Systemic Lupus Erythematosus.**

Arthritis Rheumatol. 2021

Θρομβωτικά συμβάματα μειώθηκαν κατά 69% στους ασθενείς με
μέσα επίπεδα HCQ στο αίμα > 1,068 ng/ml

vs

those with levels < 648 ng/ml.

P= 0.037