



Αγώνας με τον Χρόνο: Στοχευμένη Θεραπεία στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

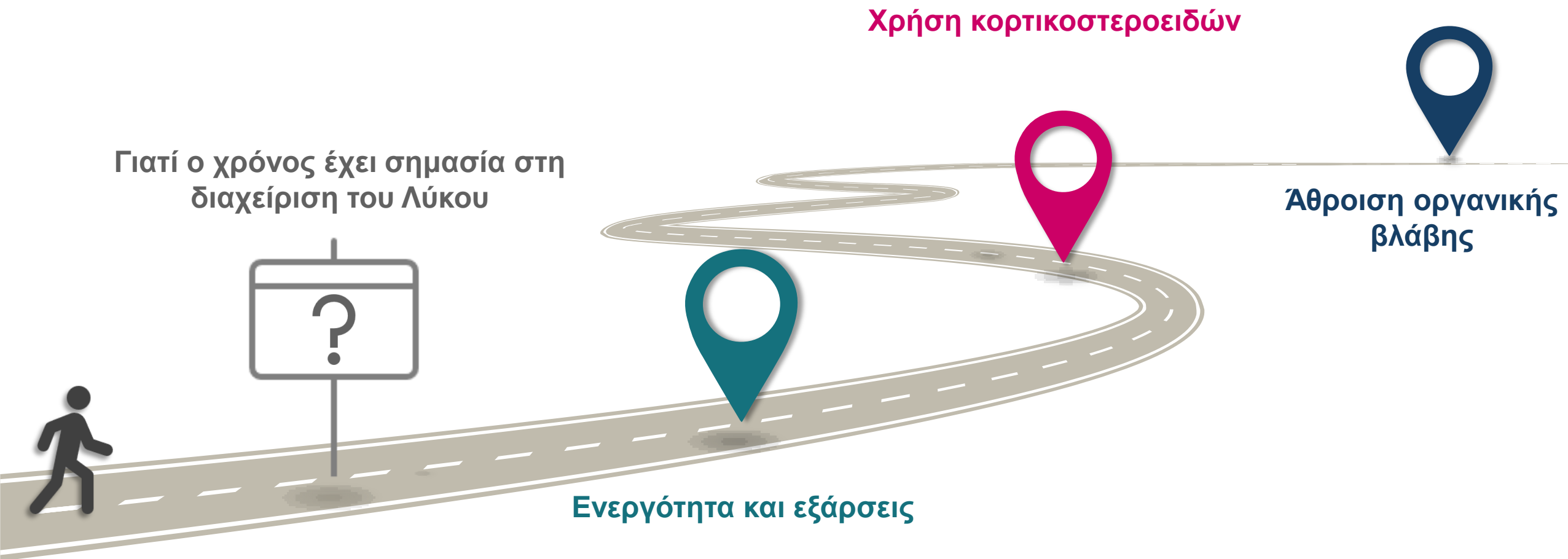
Σοφία Πιτσιγαυδάκη |
Επικουρική Επιμελήτρια ,
Κλινική Ρευματολογίας και
Κλινικής Ανοσολογίας, ΠαΓΝΗ

Δήλωση Συμφερόντων

Τα τελευταία 2 έτη έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις εταιρείες: Abbvie, Enorasis

Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρεία GSK για τη συγκεκριμένη ομιλία

Αγώνας με το χρόνο: σημαντικοί σταθμοί



Αγώνας με το χρόνο: γιατί ο χρόνος μετράει;

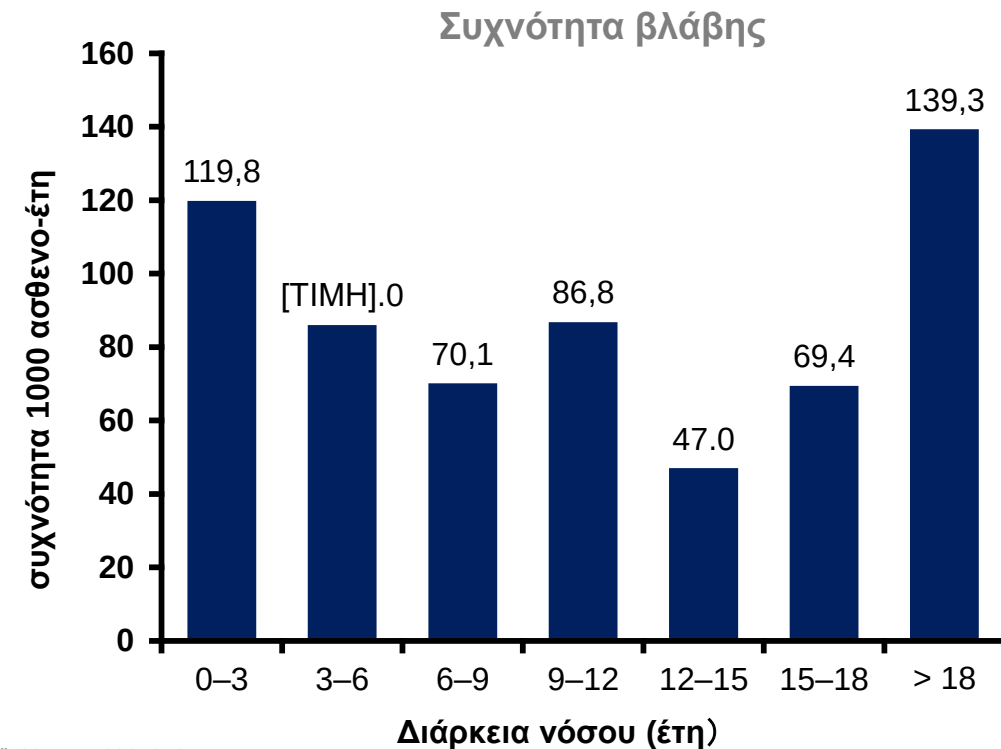
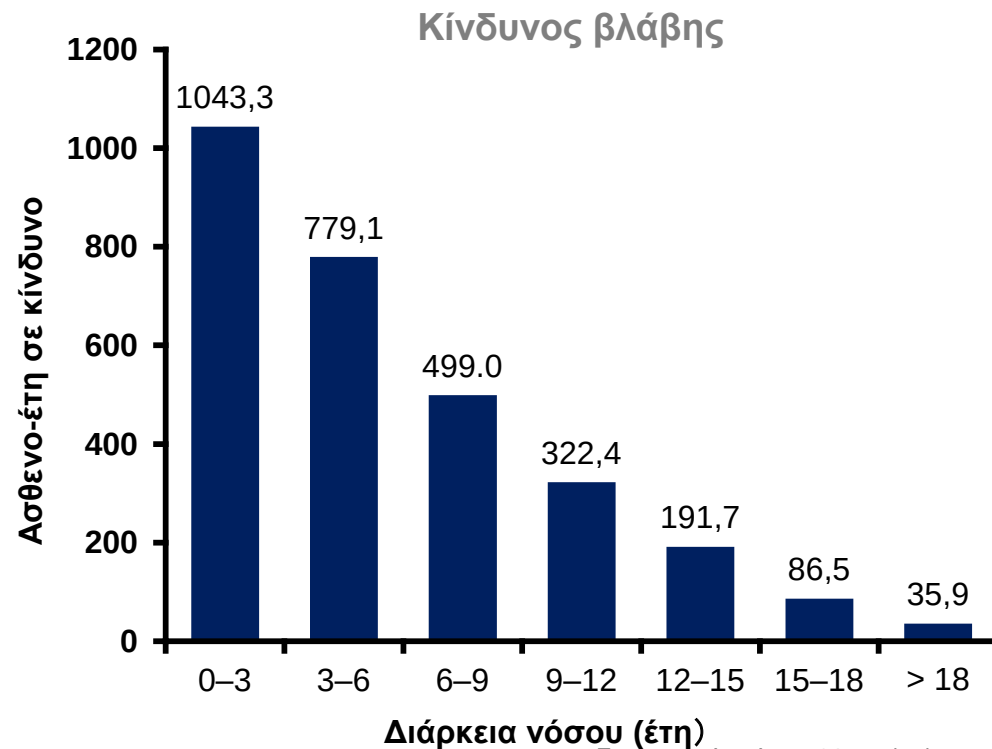
Γιατί ο χρόνος έχει σημασία στη
διαχείριση του Λύκου



Η οργανική βλάβη αθροίζεται ταχέως στα πρώιμα στάδια της νόσου



Υψηλότερος κίνδυνος για οργανική βλάβη στα πρώιμα στάδια της νόσου, ιδίως τα πρώτα 3 έτη μετά τη διάγνωση



Προσαρμογή από: Yee CS, et al. Rheumatology (Oxford) 2015;54:836-843



382 ασθενείς με ΣΕΛ που εντάχθηκαν μεταξύ 1989 και 2010



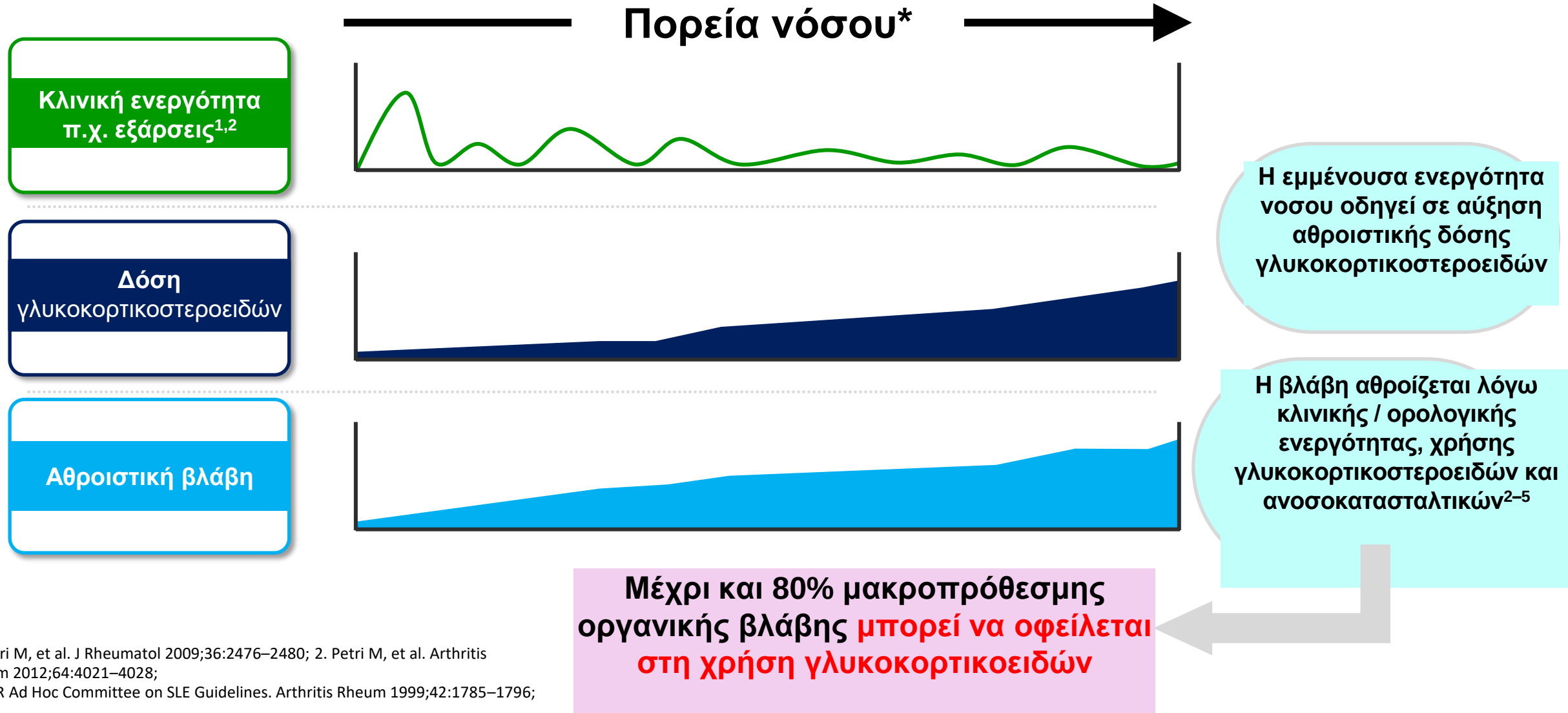
21 έτη παρακολούθησης



Στην παρακολούθηση των ασθενών καταγράφηκε η ενεργότητα της νόσου (BILAG), η φαρμακευτική αγωγή και η οργανική βλάβη (SDI)



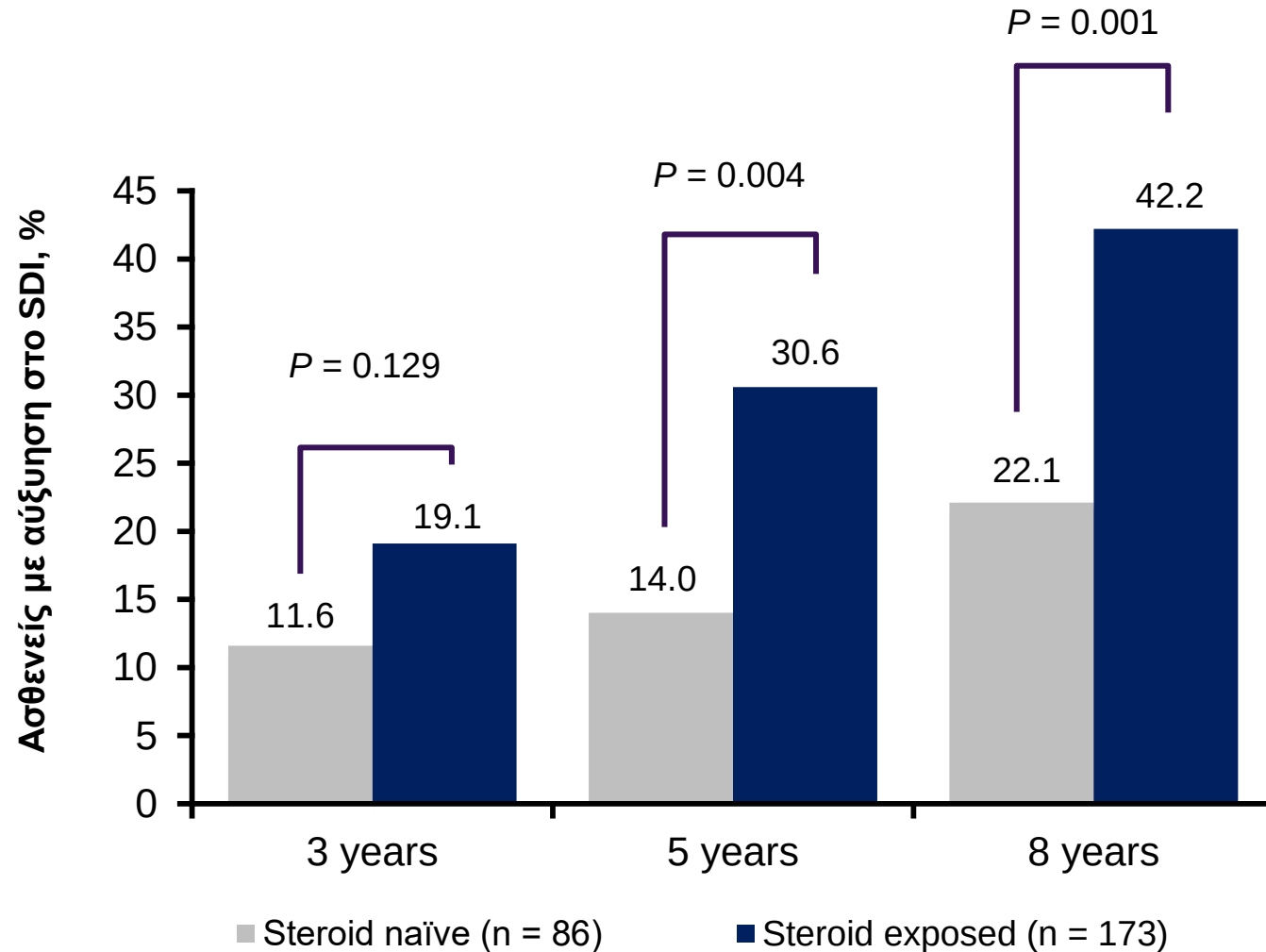
Η αθροιστική δόση γλυκοκορτικοστεροειδών και η βλάβη αυξάνονται παράλληλα





Η χρήση στεροειδών σχετίζεται με οργανική βλάβη

Η έκθεση σε στεροειδή σχετίζεται με 2πλάσια αύξηση στη βαθμολογία SDI





Ακόμα και χαμηλή δόση στεροειδών μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες



1. Ruiz-Irastorza G, et al. Rheumatology (Oxford) 2012;51:1145–1153;

2. Nevskaya T, et al. Clin Exp Rheum 2017;35:700–710;

3. Stojan G, et al. Curr Treatm Opt Rheumatol 2017;3:164–172.

Διάφοροι παράγοντες συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα οργανικής βλάβης?

Υπάρχουν διάφοροι δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για τη συσσώρευση οργανικής βλάβης.

Σταθεροί



Ηλικία

Η **μεγαλύτερη ηλικία** κατά την έναρξη του ΣΕΛ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής βλάβης



Φυλή/εθνικότητα

Υψηλότερες βαθμολογίες SDI σε **ισπανόφωνους και αφρικανούς** έναντι **λευκών ασθενών**



Φύλο

Το ανδρικό φύλο συνδέεται με υψηλότερες βαθμολογίες SDI

↑ Κίνδυνος



Στεροειδή

Η βλάβη μπορεί να σχετίζεται με **τη δοσολογία** και **τη μακροχρόνια** χρήση



Υπέρταση

Σχετίζεται με **την ανάπτυξη** και **την εξέλιξη** της οργανικής βλάβης



Υψηλότερη ενεργότητα

Αυξημένος κίνδυνος οργανικής βλάβης με την πάροδο του χρόνου



Ενεργός νεφρική συμμετοχή

Συνδέεται με **μεγαλύτερο κίνδυνο** για οργανική βλάβη

↓ Κίνδυνος



Ανθελonoσια
κά

Συνδέεται με **μειωμένο κίνδυνο** για οργανική βλάβη

SDI = SLICC/ACR Damage Index; SLICC/ACR = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology.

1. Bruce IN, et al. Ann Rheum Dis. 2015;74:1706–1713. 2. Pons-Estel BA, et al. Medicine. 2004;83:1–17. 3. Sutton EJ, et al. Semin Arthritis Rheum. 2013;43:352–361. 4. Golder V, et al. J. Rheumatol. 2017;44:271–278.



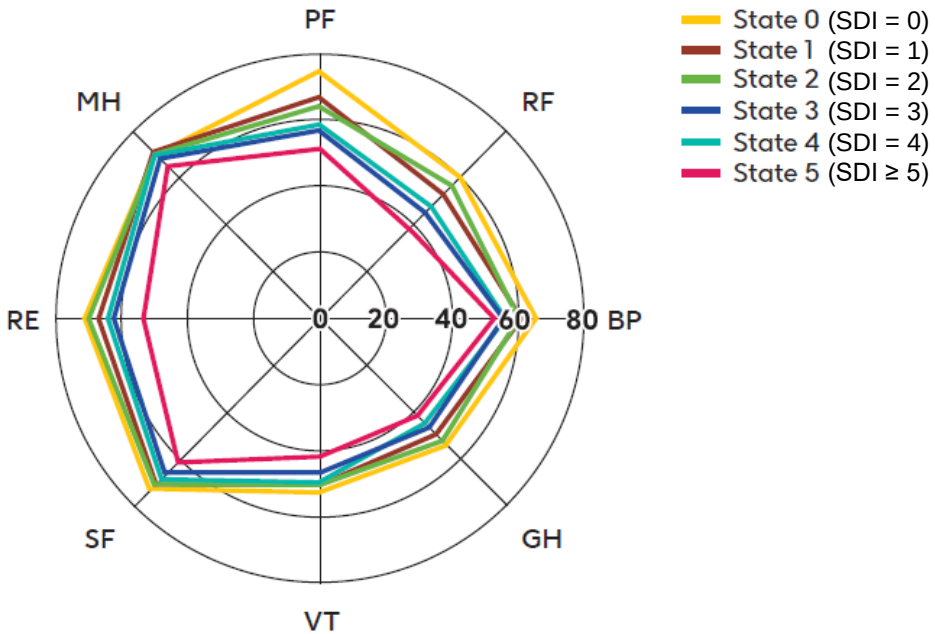
Η οργανική βλάβη σχετίζεται με χειρότερη ποιότητα ζωής στον ΣΕΛ

Στην κοορτή SLICC Inception, το SF-36 επιδεινώθηκε με την αυξανόμενη οργανική βλάβη.

Η βαθμολογία SF-36 Physical Component Summary (PCS) μειώθηκε όσο αυξανόταν η βλάβη σε ασθενείς με ΣΕΛ:

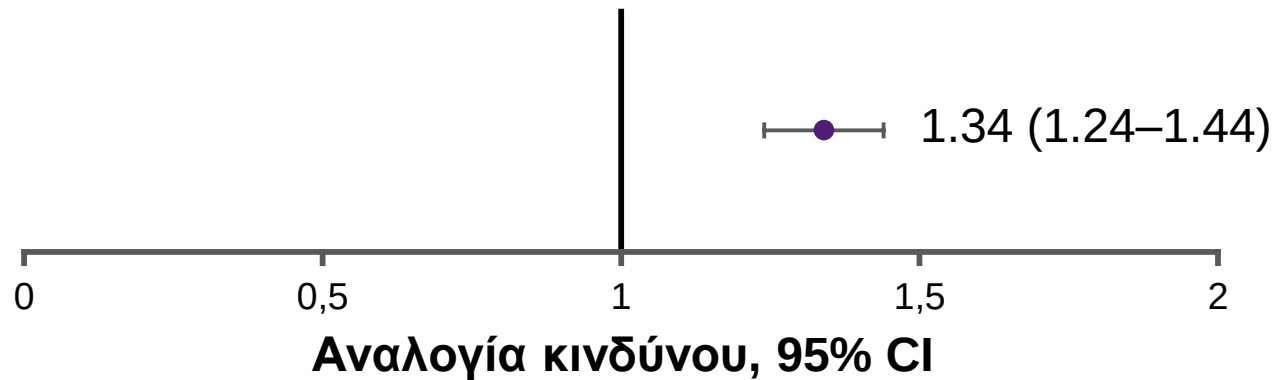
Τιμή SDI	Μέση PCS	Lower CI	Upper CI	Τιμή P vs SDI = 0
SDI = 0	43.55	42.88	44.22	—
SDI = 1	40.91	39.65	42.16	<0,001
SDI = 2	40.69	38.91	42.46	0.003
SDI = 3	37.61	35.33	39.89	<0,001
SDI = 4	37.20	33.66	40.74	<0,001
SDI ≥5	35.44	32.19	38.69	<0,001

Διάγραμμα αράχνης των βαθμολογιών συνιστώσας SF-36 σύμφωνα με την οργανική βλάβη με βάση το SDI: ^a



Η βαθμολογία SDI > 0 αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου, με σημαντική μείωση της επιβίωσης σε ασθενείς με πρώιμη οργανική βλάβη

Συγκεντρωτική αναλογία κινδύνου από μία μετα-ανάλυση 10 μελετών που αναφέρουν τον κίνδυνο θανάτου ανά 1 μονάδα αύξηση στη βαθμολογία SDI¹



34%

Αύξηση του κινδύνου θανάτου για κάθε 1 επιπλέον μονάδα στη βαθμολογία SDI ($P < 0.001$)

Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς πρώιμη οργανική βλάβη (SDI = 0), όσοι είχαν πρώιμη οργανική βλάβη (SDI > 0) είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης στα 10 έτη παρακολούθησης².



263 ασθενείς με ΣΕΛ που εντάχθηκαν 1 χρόνο μετά τη διάγνωση.



Τουλάχιστον 10 έτη παρακολούθησης.



Η μελέτη σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει αν η πρώιμη οργανική βλάβη μπορεί να προβλέψει τη θνητότητα.

1. Murimi-Worstell IB, et al. BMJ open 2020;10:e031850;

2. Rahman P, et al. Lupus 2001;10:93–96.

Αγώνας με το χρόνο: ενεργότητα νόσου και εξάρσεις

Γιατί ο χρόνος έχει σημασία στη διαχείριση του Λύκου



**Μείωση ενεργότητας και
πρόληψη εξάρσεων με
στόχο την ύφεση**

Μείωση ή απόσυρση
κορτικοστεροειδών



Μείωση οργανικής
βλάβης



Κορίτσι 16 ετών

2019
Ώσεις στεροειδών,
HQ, MMF

1/2020
Anti-ds-DNA+++
Low C3, C4



Ιστορικό

ΣΕΛ

- Αρθρίτιδα
- Τριχόπτωση
- ACLE
- Σοβαρή θρομβοπενία
- Νεφρίτιδα τάξης III

2020 Εξωνεφρική Ενεργότητα

SLEDAI-2K=8

- Αρθρίτιδα
- ACLE
- Τριχόπτωση

Ιστορικό ασθενούς από το προσωπικό αρχείο

Στόχος η ύφεση και η χαμηλή ενεργότητα



Συστάσεις EULAR 2023 για τη διαχείριση του ΣΕΛ¹

“ Η έγκαιρη διάγνωση του ΣΕΛ, ο **τακτικός έλεγχος για οργανική συμμετοχή (ιδιαίτερα νεφρίτιδα)**, η άμεση έναρξη θεραπείας με στόχο την **ύφεση (ή χαμηλή ενεργότητα της νόσου εάν αυτό δεν είναι δυνατό)** και η αυστηρή τήρηση της θεραπείας είναι απαραίτητα για την πρόληψη εξάρσεων και οργανικής βλάβης, τη βελτίωση της πρόγνωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής

”



Θεραπευτικοί στόχοι

DORIS remission

- $PGA < 0.5$
- κλινικό SLEDAI-2K=0
- απουσία χρήσης GCs ή ανοσοκατασταλτικών

LLDAS

- $PGA \leq 1$, $SLEDAI-2K \leq 4$
- απουσία ενεργότητας από κύριο όργανο ή νέα εκδήλωση του νοσήματος
- $prez \leq 7.5mg/ημέρα$
- σταθερή δόση ανοσοτροποποιητικών

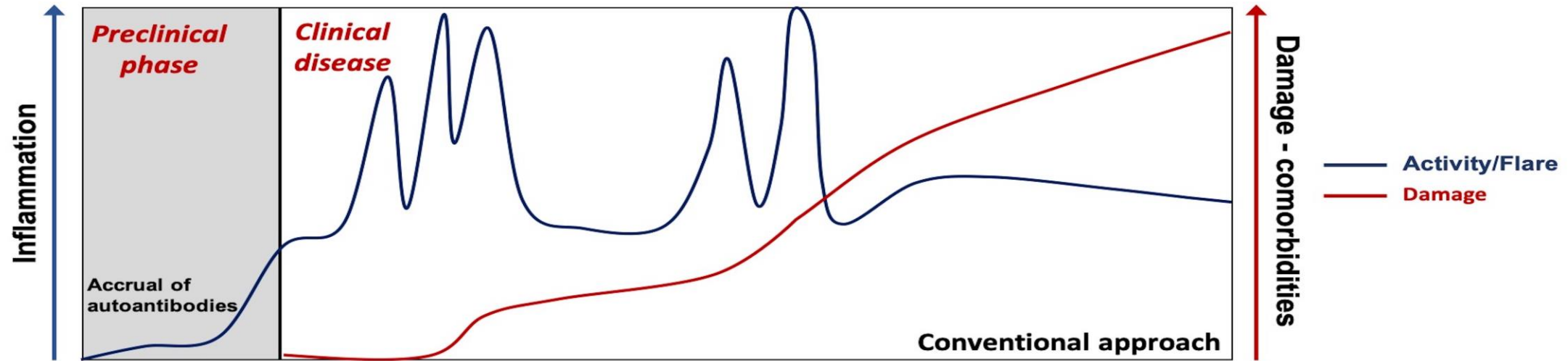
Μία επιτυχημένη προσέγγιση T2T μπορεί να αλλάξει την πορεία της νόσου



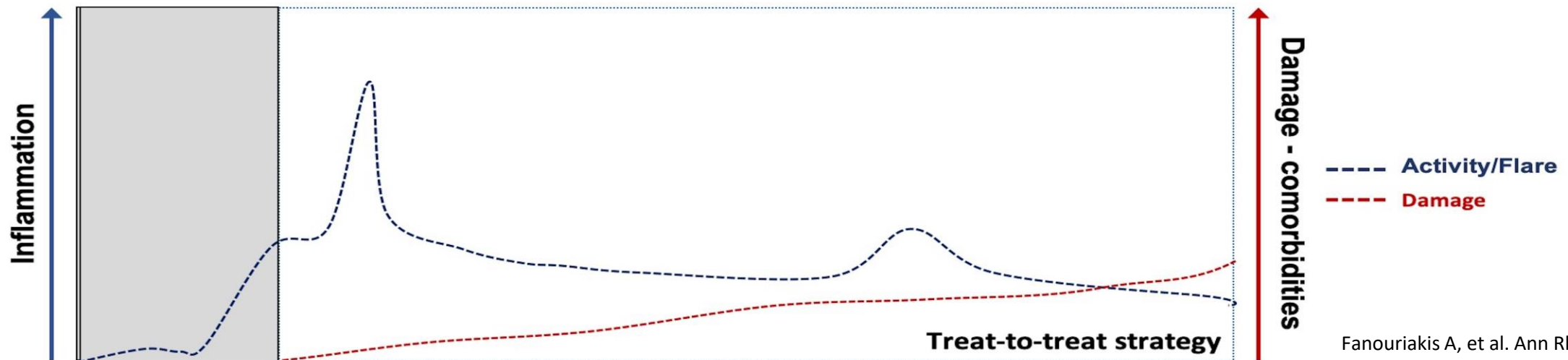
- Η βελτίωση των παραμέτρων που σχετίζονται με οργανική βλάβη αποτελούν τους **βασικούς θεραπευτικούς στόχους** στην αντιμετώπιση του ΣΕΛ^{2,3}
- Η επίτευξη αυτών των στόχων μπορεί να μειώσει την **εξέλιξη οργανικής βλάβης**¹



Η πορεία της νόσου

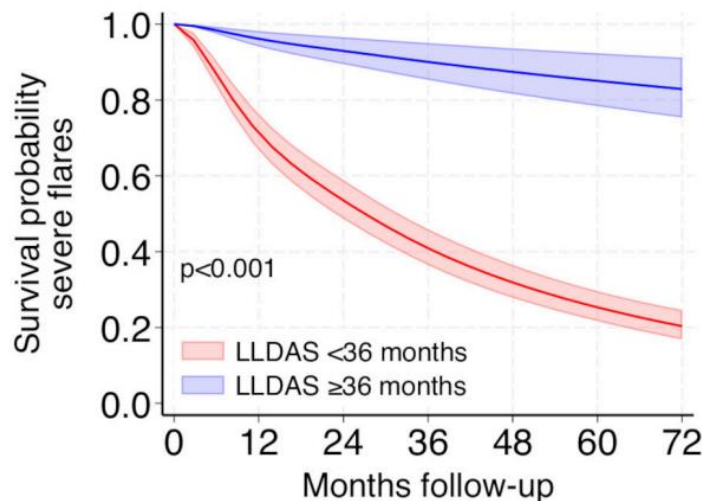
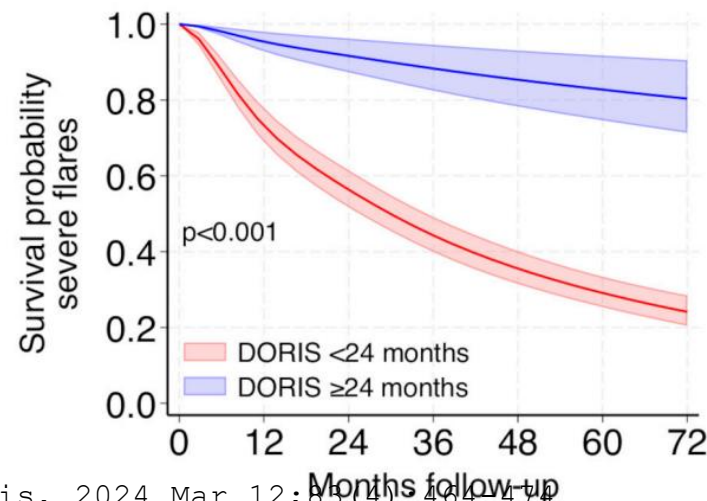
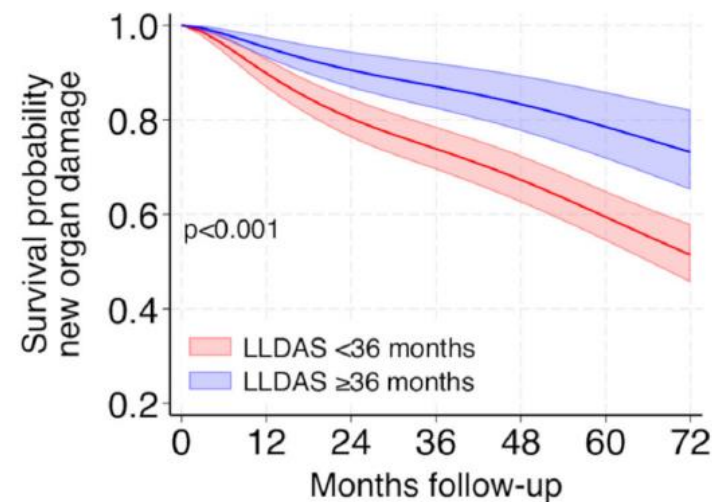
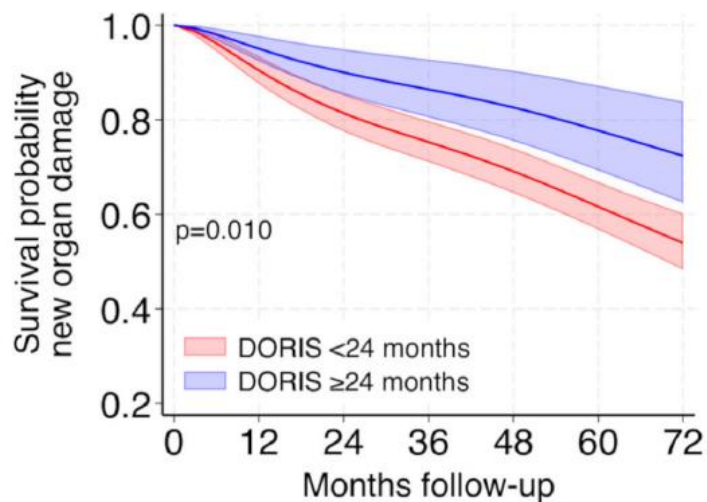


Η πορεία της νόσου με στοχευμένη θεραπεία

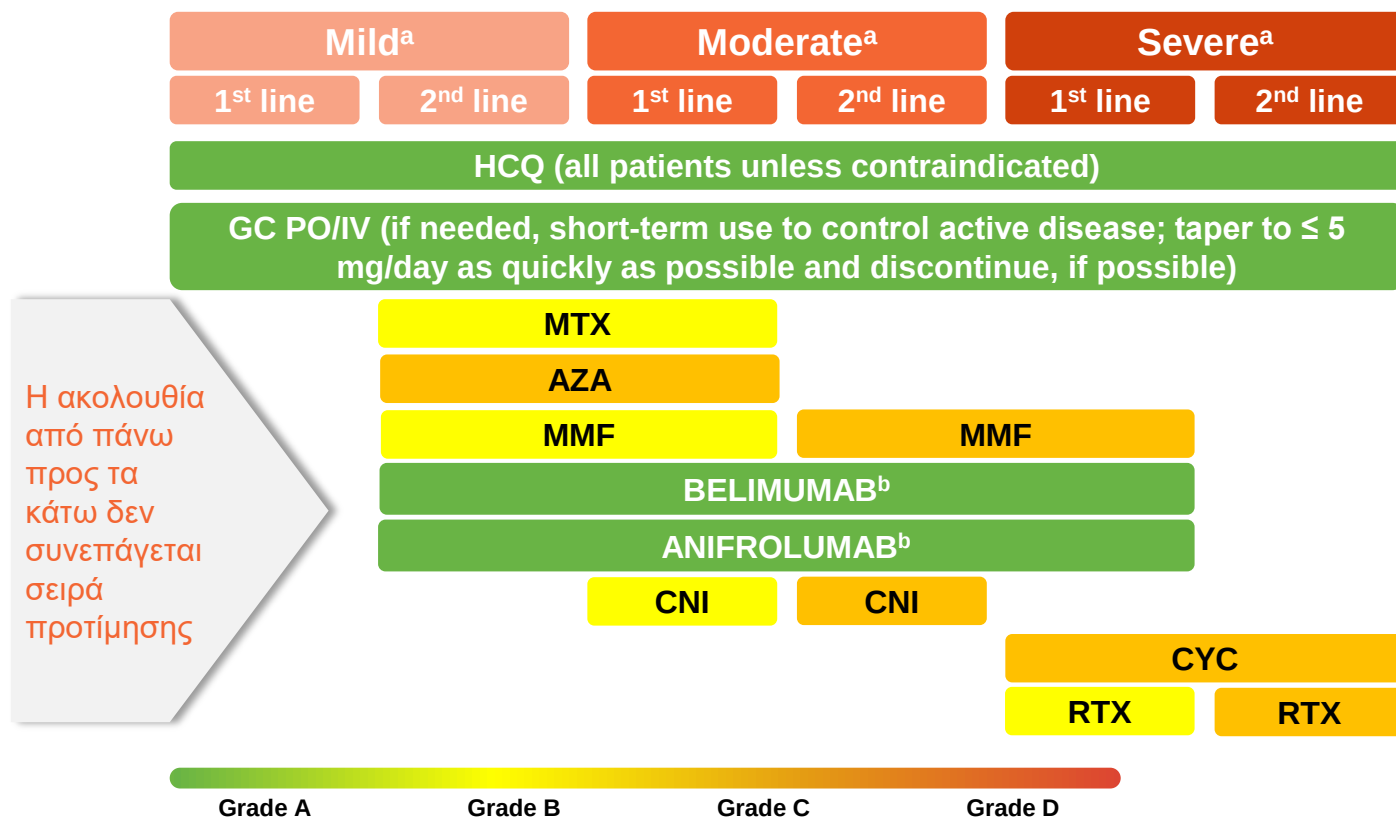


Η διατηρημένη ύφεση και χαμηλή ενεργότητα μειώνουν τον κίνδυνο χρόνιας βλάβης & σοβαρές εξάρσεις

Αναδρομική
μελέτης
παρατήρησης σε
348 ασθενείς



Συστάσεις EULAR 2023: Σκέψη για νωρίτερη χρήση βιολογικών παραγόντων



Προσαρμογή από: Fanouriakis A, et al., Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762

- Θα πρέπει να εξετάζεται η **προσθήκη bDMARD** σε ασθενείς που **δεν ανταποκρίνονται στην ΗQ** (μόνη της ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή) ή σε ασθενείς με αδυναμία μείωσης **κορτικοστεροειδών** σε δόσεις αποδεκτές για χρόνια χρήση.
- **Δεν απαιτείται η προηγούμενη αποτυχία σε ένα ή περισσότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα** πριν την έναρξη βιολογικού παράγοντα.

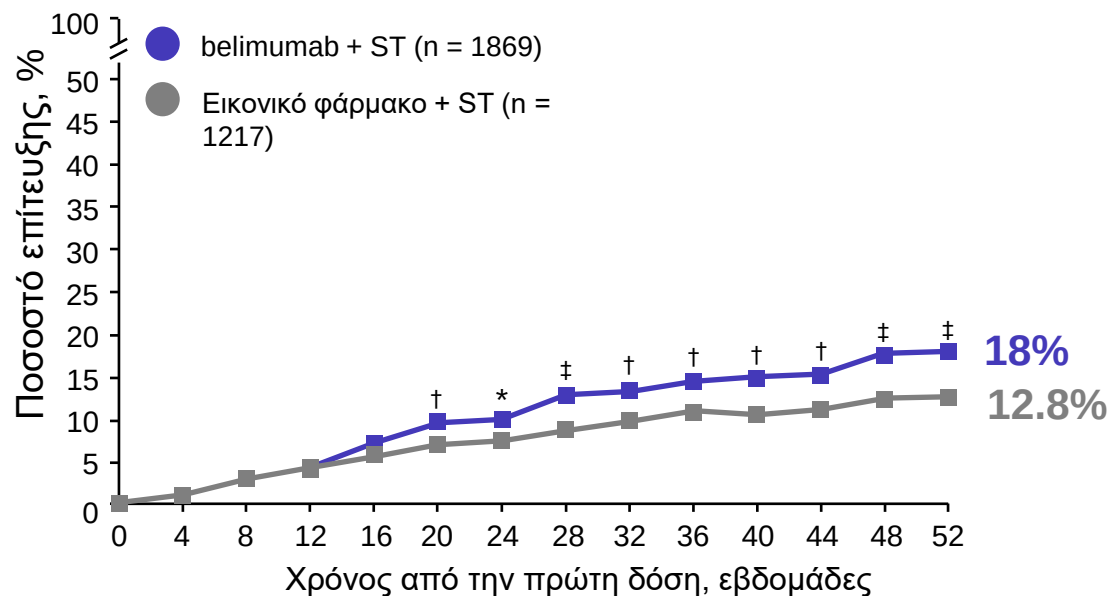
Η επίτευξη ύφεσης και χαμηλής ενεργότητας εξαιρουμένου του κριτηρίου των κορτικοστεροειδών σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 5 κλινικές μελέτες



44%

αυξημένη πιθανότητα επίτευξης ύφεσης **DORIS** χωρίς το κριτήριο κορτικοστεροειδών

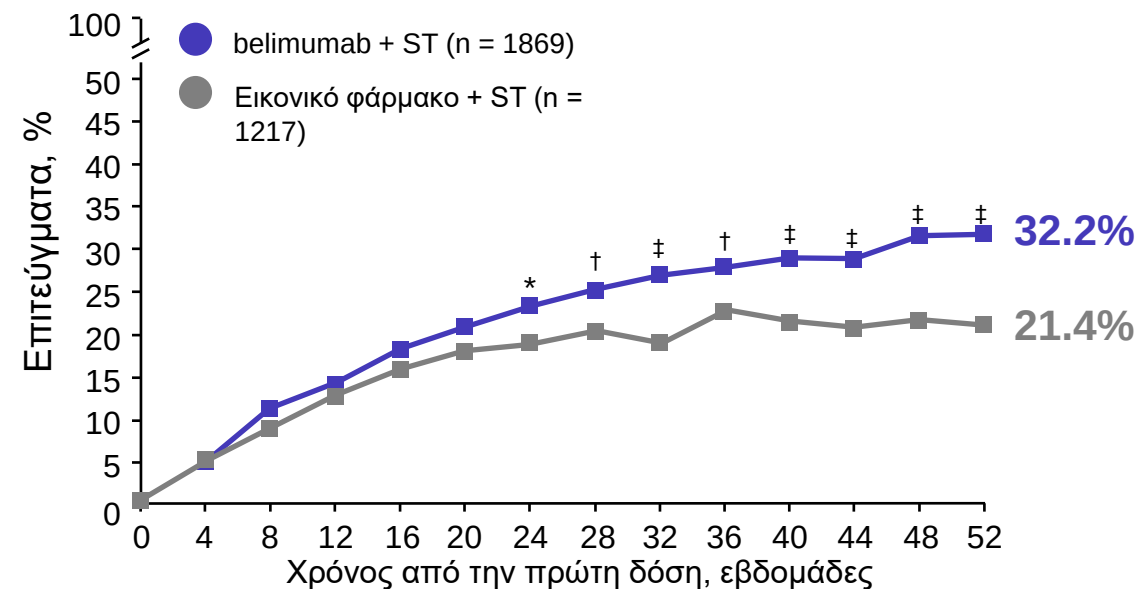
Συγκεντρωτικό RR (95% CI):
1,44 (1,20–1,71); $P < 0,001$



50%

αυξημένη πιθανότητα επίτευξης **LLDAS** χωρίς το κριτήριο των κορτικοστεροειδών

Συγκεντρωτικό RR (95% CI):
1,50 (1,32–1,71); $P < 0,001$



Post hoc ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από πέντε μελέτες Φάσης III (BLISS-76, BLISS-52, North East Asia, BLISS-SC και EMBRACE). Τα αποτελέσματα είναι μόνο περιγραφικά



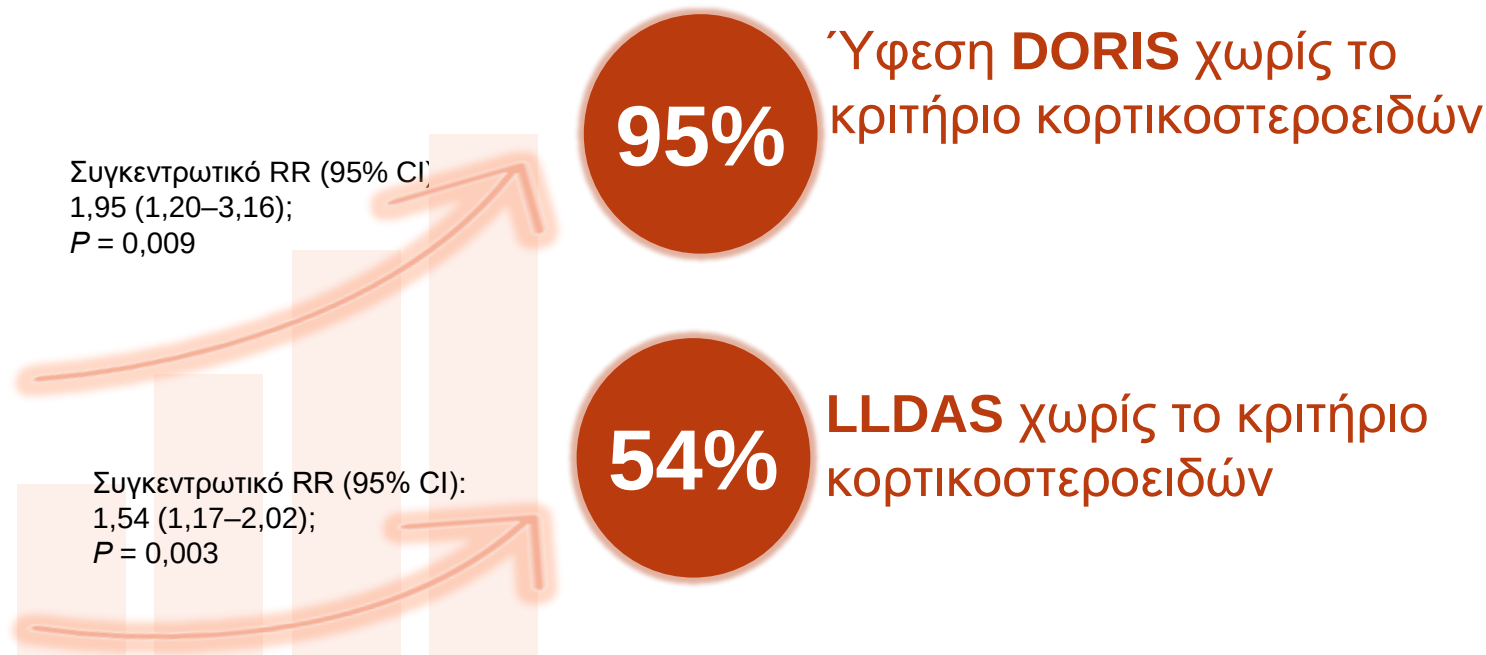
Δεδομένου ότι οι δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν δεν είχαν υποχρεωτική μείωση της GC, το κριτήριο για τα GC εξαιρέθηκε από τους ορισμούς DORIS και LLDAS σε αυτήν την post hoc ανάλυση



Οι ασθενείς ήταν ενήλικες με ενεργό, οροθετικό ΣΕΛ

Achieving remission and low disease activity with belimumab versus placebo in patients with SLE excluding the glucocorticoid component from target definitions: a post hoc analysis of five phase 3 trials [abstract POS0767]. In: *EULAR 2025 Congress*; 2025 Jun 11–14; Barcelona, Spain.

Πιθανότητα επίτευξης ύφεσης DORIS και LLDAS χωρίς το κριτήριο των κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 52 σε ασθενείς με αρχικό SLEDAI-2K ≥ 10



Post hoc ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από πέντε μελέτες Φάσης III (BLISS-76, BLISS-52, North East Asia, BLISS-SC και EMBRACE). Τα αποτελέσματα είναι μόνο περιγραφικά



Δεδομένου ότι οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν δεν είχαν υποχρεωτική μείωση της GC, το κριτήριο για τα GC εξαιρέθηκε από τους ορισμούς DORIS και LLDAS σε αυτήν την post hoc ανάλυση



Οι ασθενείς ήταν ενήλικες με ενεργό, οροθετικό ΣΕΛ

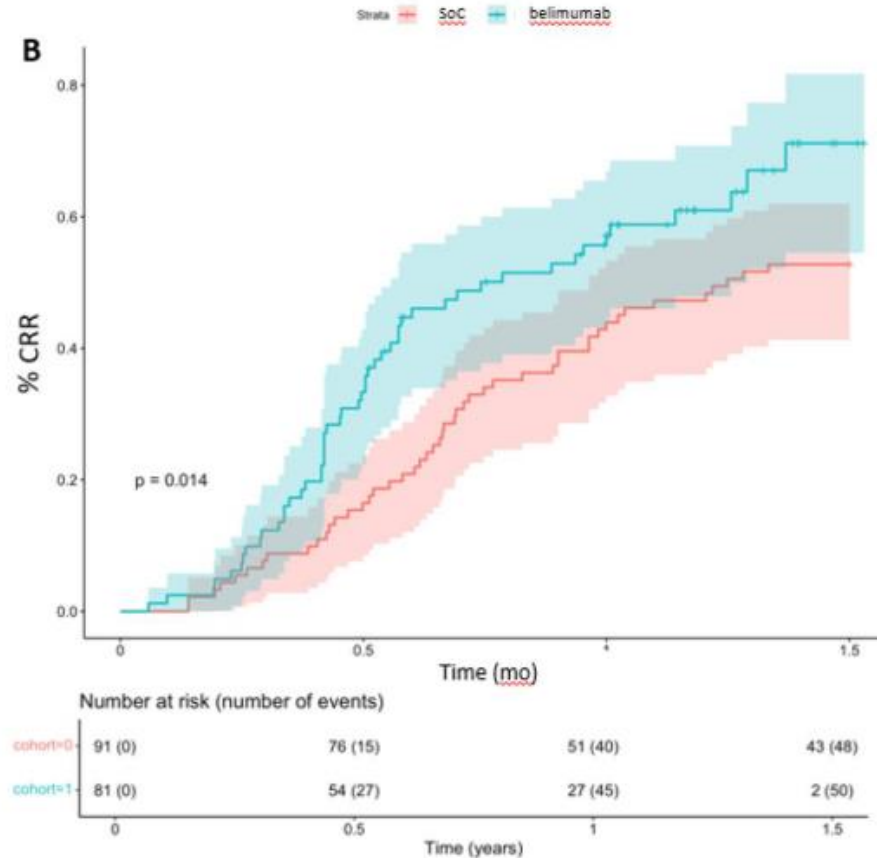
Achieving remission and low disease activity with belimumab versus placebo in patients with SLE excluding the glucocorticoid component from target definitions: a post hoc analysis of five phase 3 trials [abstract POS0767]. In: *EULAR 2025 Congress*; 2025 Jun 11–14; Barcelona, Spain.

Νεφρίτιδα λύκου

Ο εξ' αρχής συνδυασμός SOC με BEL οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά νεφρικής ανταπόκρισης και λιγότερη χρήση στεροειδών

35.9% in the
BEL+SOC group vs
16.5% achieved CRR
in 6 months

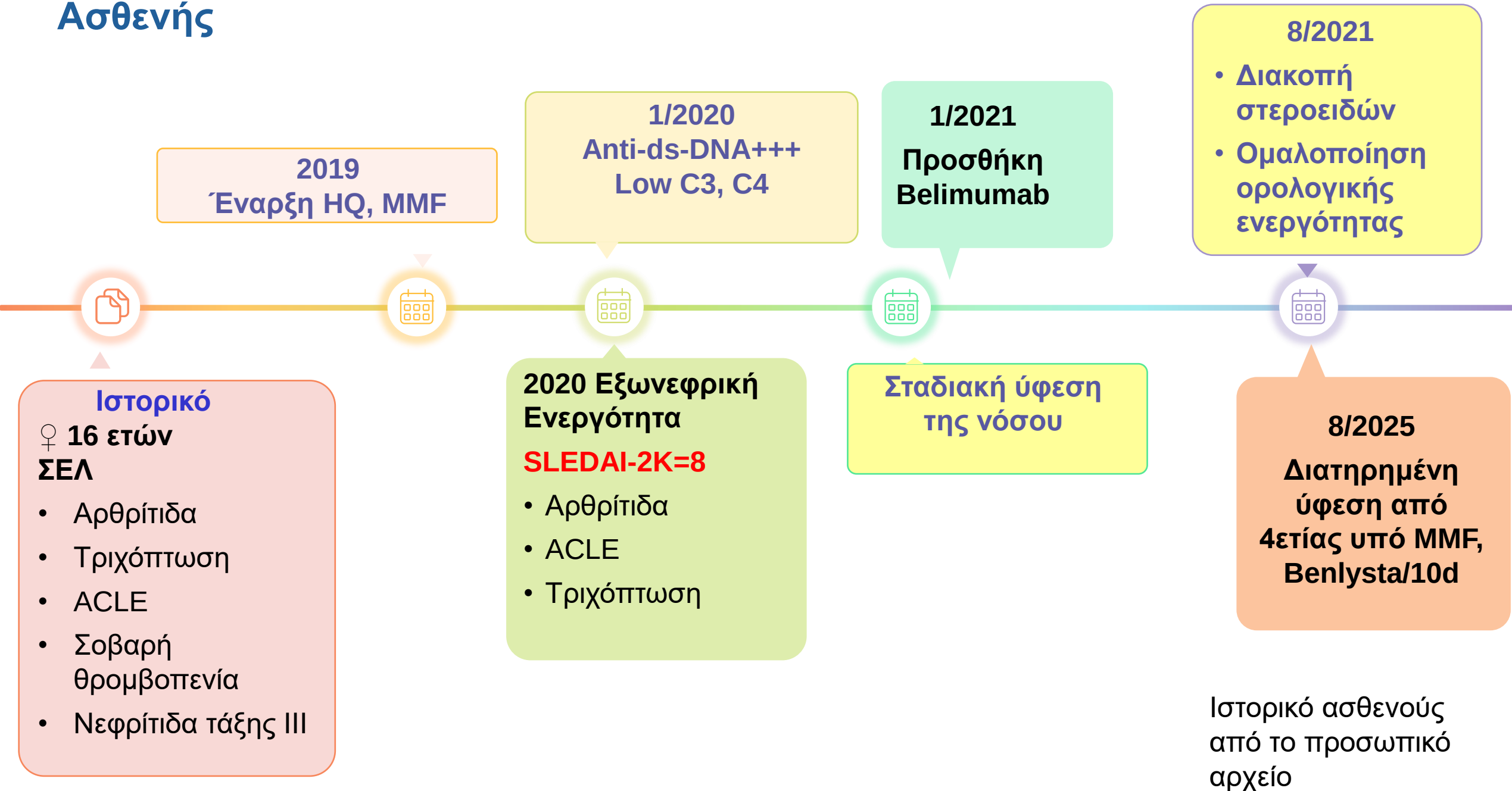
At the time of CRR,
daily PDN was
significantly lower
in the BEL group
(**5mg vs. 15mg**)



Real-life
multicentric
study

Early combination with belimumab leads to earlier renal response and lower corticosteroid use in lupus nephritis patients: data from a real-life multicentric study (abstract POS1301), Eular 2025 , June 11-14 Barcelona Spain

Ασθενής

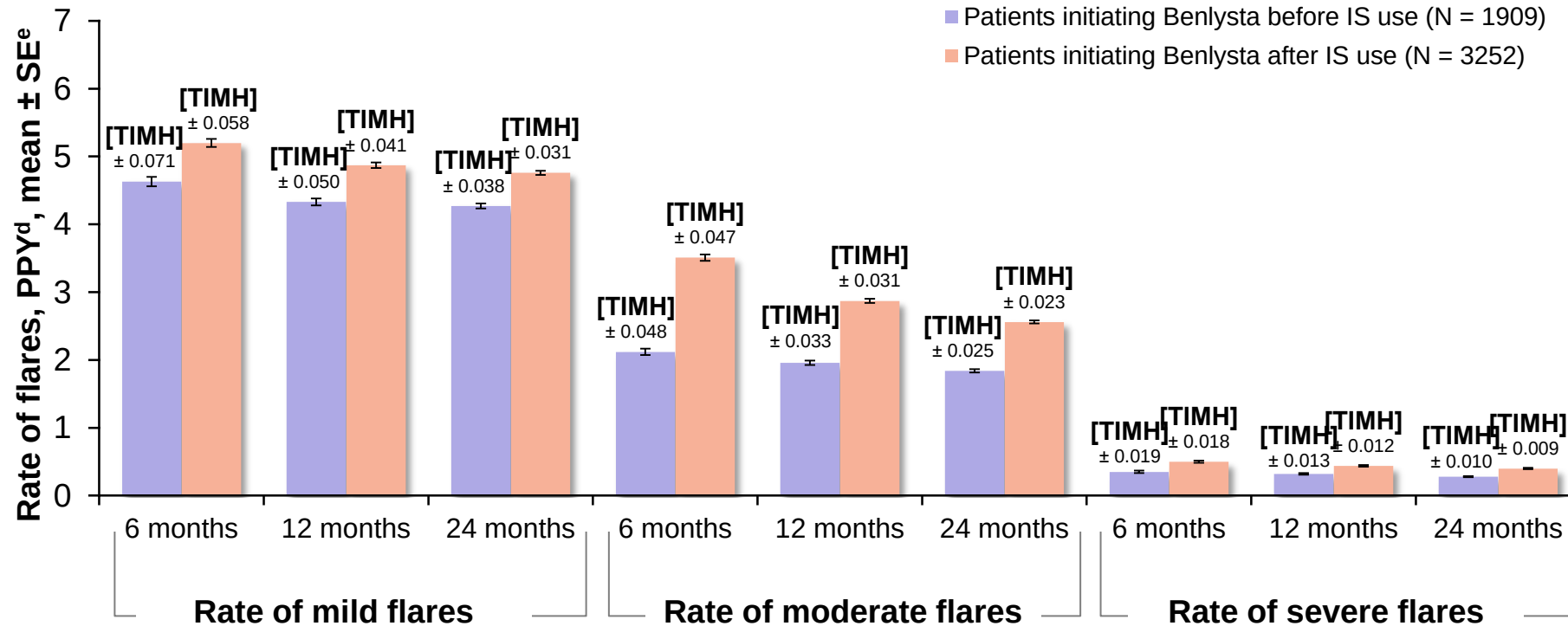


Η πρώιμη χρήση του belimumab μείωσε το ποσοστό των εξάρσεων στον ΣΕΛ σε συνθήκες πραγματικής κλινικής πράξης



Ποσοστό εξάρσεων μετά την έναρξη του belimumab πριν και μετά τη χρήση ανοσοκατασταλτικών, σε ασθενείς με μέτριο ΣΕΛ^{b,c} κατά την έναρξη

Αναδρομικά real-world δεδομένα

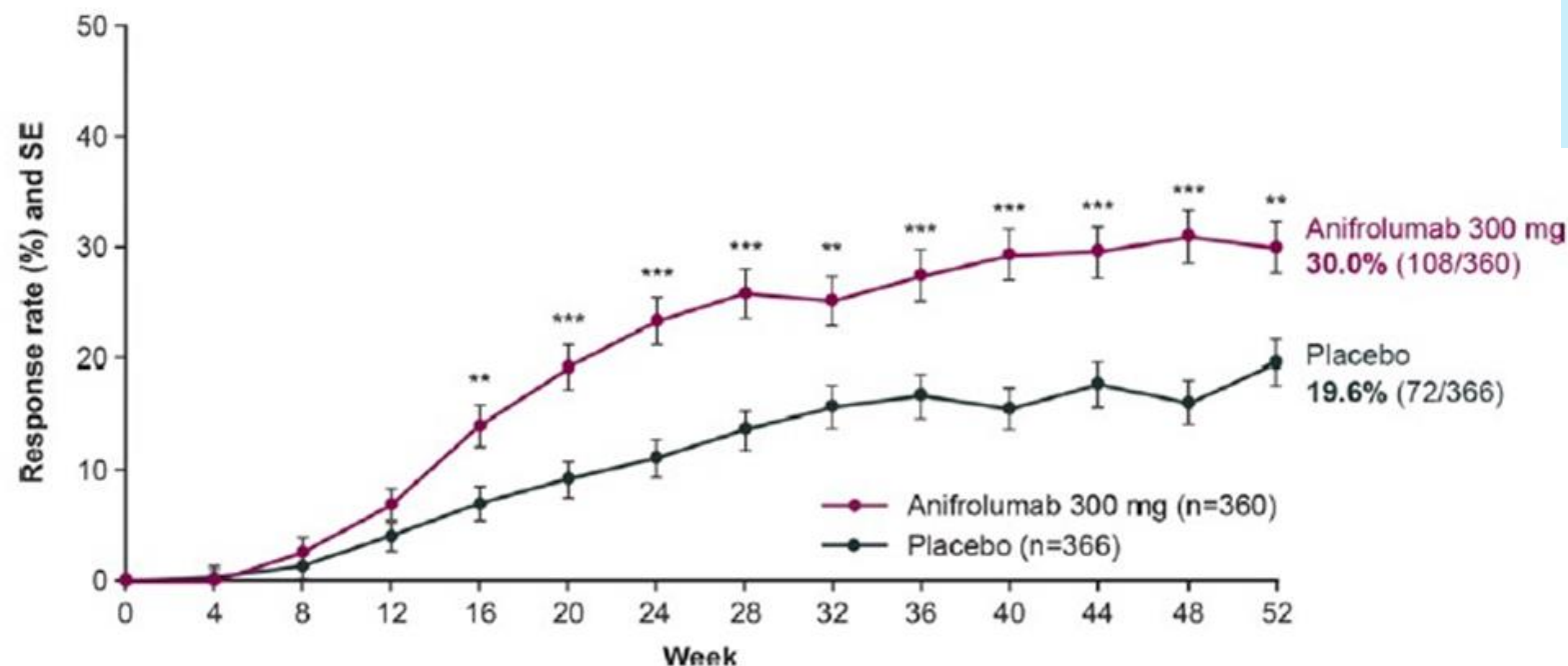


Οι μέτριες / σοβαρές εξάρσεις ήταν λιγότερο συχνές σε ασθενείς με ΣΕΛ που έλαβαν belimumab + συνήθη θεραπεία πριν από τη χρήση ανοσοκατασταλτικών

b-e

Η έγκαιρη χορήγηση του anifrolumab συμβάλλει νωρίτερα και συχνότερα στην επίτευξη χαμηλής ενεργότητας (LLDAS)

Time to first LLDAS:^a HR: 1.76 (95% CI 1.35–2.30) ;
nominal $P < 0.0001$

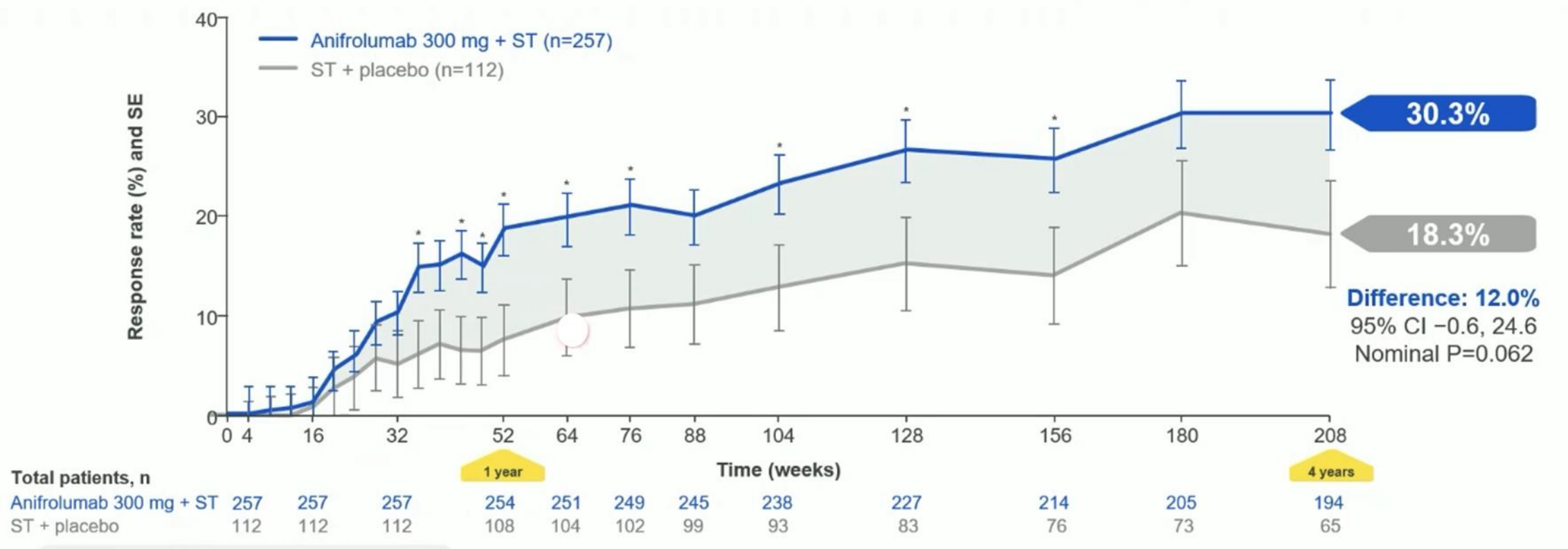


**LLDAS attainment at
Week 52:**

Odds ratio: **1.8**
($P=0.0011$)

Attainment of LLDAS across 52 weeks

Στα 4 έτη παρακολούθησης περισσότεροι ασθενείς υπό anifrolumab πέτυχαν την ύφεση (DORIS)



BE-EARLY: Belimumab in Early (≤ 2 έτη) SLE Study^{1,2}



N = ~350 Αμερική, Ευρώπη και Ασία



Φάσης 4, προοπτική, ανοικτή, μελέτη ενός σκέλους. Διάρκεια 3 ετών



Αποτελέσματα: LLDAS, DORIS, CLASI και SDI

Κριτήρια ένταξης

- ≥ 18 ετών
- Ταξινόμηση ACR/EULAR 2019 ΣΕΛ ≤ 2 έτη
- ANA ή anti-dsDNA θετικό
- **Ανεπαρκής ανταπόκριση σε θεραπεία 1ης γραμμής**
- Καμία βλάβη οργάνων (**SDI = 0**)
- Ενεργός νόσος (cSLEDAI-2K^a > 4 ή SLEDAI-2K^a ≤ 4 και GC δόση ≥ 10 mg/ημέρα)

Οι συμμετέχοντες θα λάβουν SC belimumab (200 mg/εβδομάδα) + ST

Καταληκτικά σημεία μελέτης

- **Πρωτεύον: επίτευξη LLDAS^b την Εβδομάδα 52**
- **Βασικά δευτερεύοντα/άλλα:**
 - **SRI-4^v** την Εβδομάδα 52 (εάν το SLEDAI-2K ≥ 4 κατά την έναρξη)
 - **LLDAS^b** για $\geq 25\%$ του χρόνου από την Ημέρα 1 έως την Εβδομάδα 52
 - Δόση κορτικοστεροειδών ≤ 5 mg/ημέρα^c την Εβδομάδα 52 (εάν > 5 mg/ημέρα κατά την έναρξη)
 - Ποσοστό σοβαρών **εξάρσεων** (τροποποιημένο SFI)^d την Εβδομάδα 52
 - **Ύφεση DORIS^e** την Εβδομάδα 104
 - **SDI** την εβδομάδα 156

1. Petri M, et al. Ann Rheum Dis 2024;83:1837;

2. NCT06411249. Available at <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06411249> (Accessed May 2025).



Αγώνας με το χρόνο: χρήση κορτικοστεροειδών

Γιατί ο χρόνος έχει σημασία στη διαχείριση του Λύκου



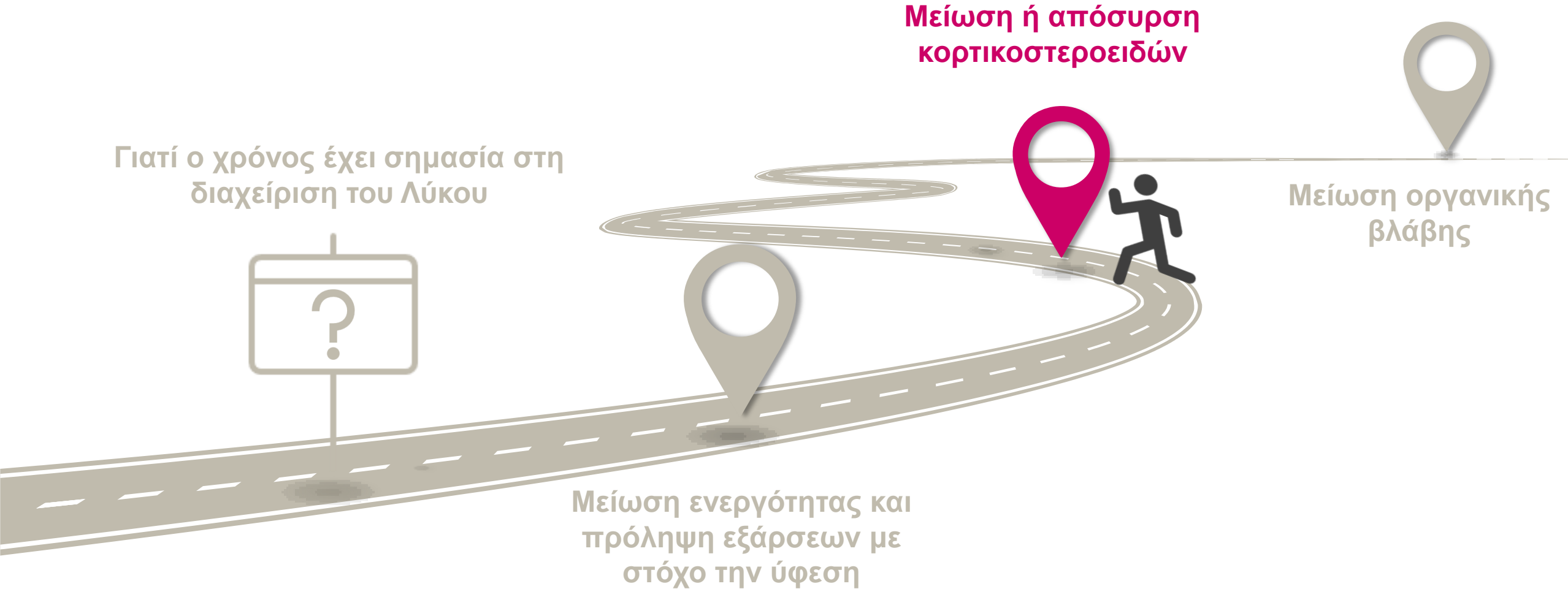
Μείωση ή απόσυρση
κορτικοστεροειδών



Μείωση οργανικής
βλάβης



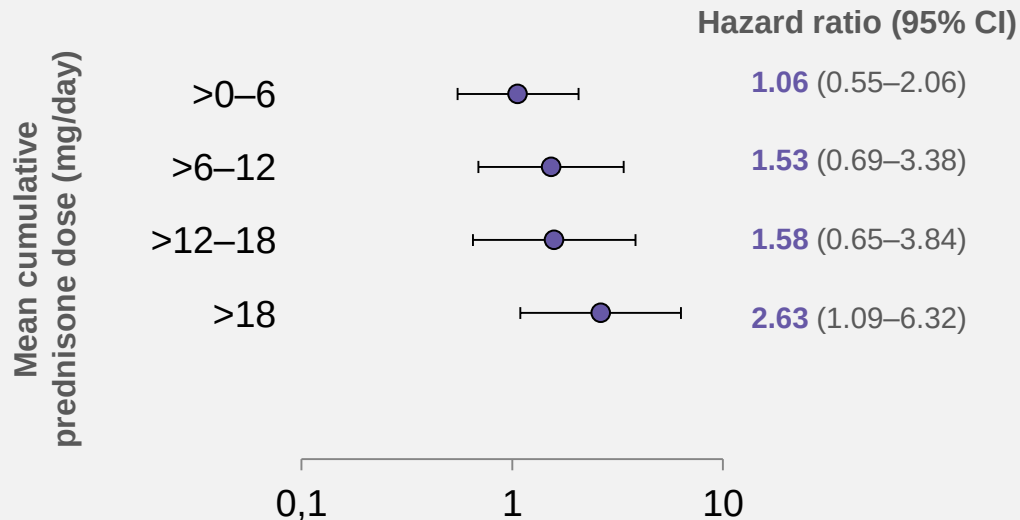
Μείωση ενεργότητας και
πρόληψη εξάρσεων με
στόχο την ύφεση



Ιδανική η επίτευξη της χαμηλότερης δυνατής δόσης κορτικοστεροειδών στο ΣΕΨΑ



Η χαμηλότερη δόση πρεδνιζολόνης έχει μικρότερο κίνδυνο μη αναστρέψιμης οργανικής βλάβης



Το πιο αυστηρό όριο δόσης πρεδνιζολόνης μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη οργανική βλάβη

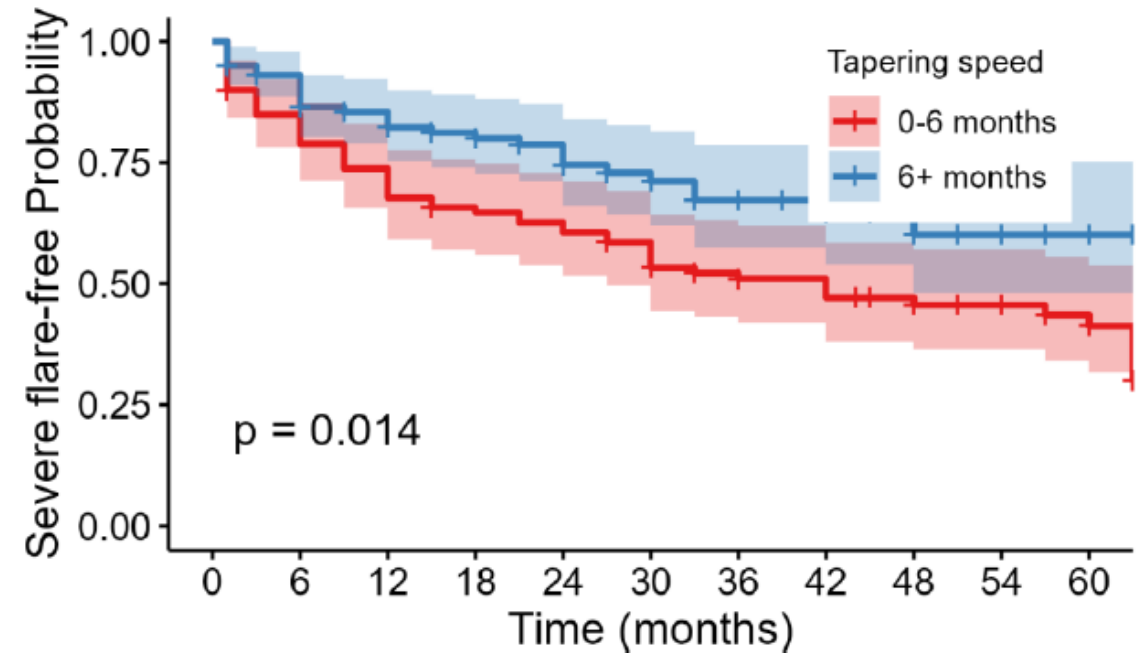
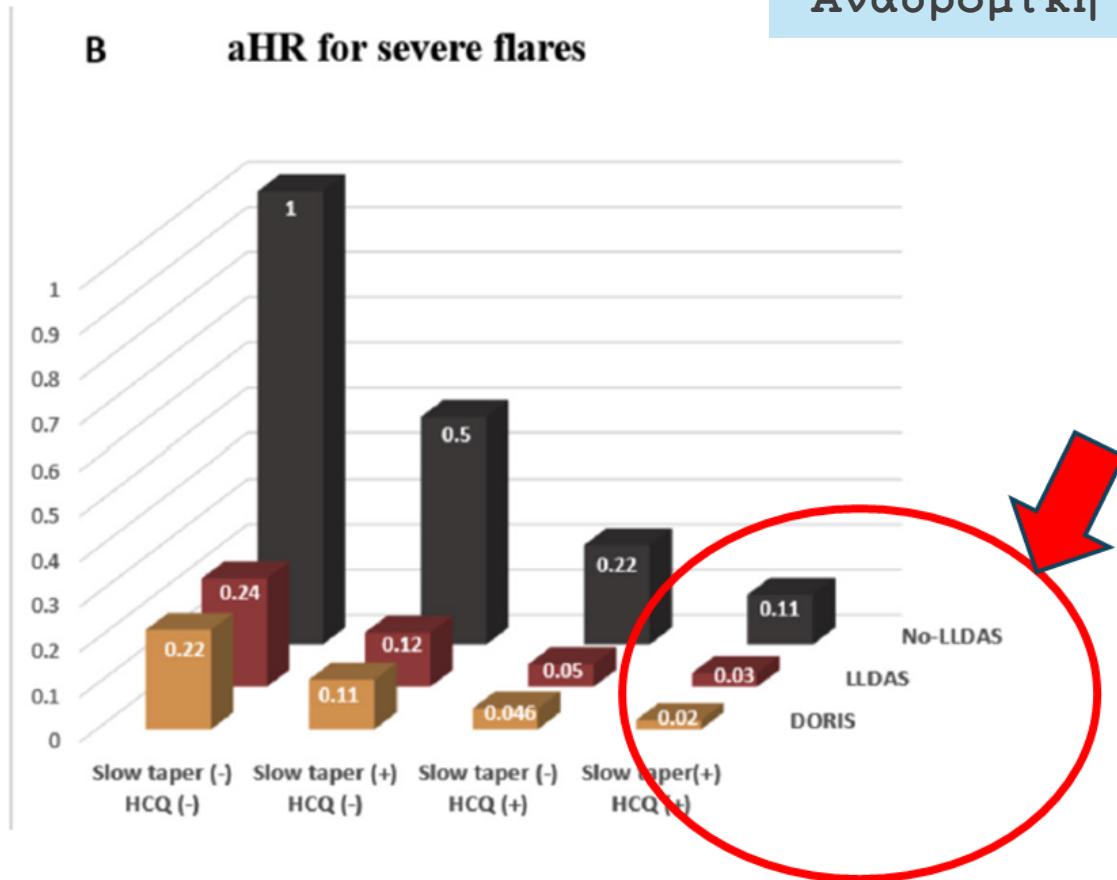
RR for an increase in SDI ≥ 1 OR (95% CI) *P* value

≤ 5 mg/day	≤ 7.5 mg/day
0.38	0.47
0.21–0.70	0.28–0.79
<i>P</i> = 0.002	<i>P</i> = 0.005

Μια μελέτη που επιδιώκει να καθορίσει και να επικυρώσει το LLDAS πρότεινε ότι ένα αυστηρότερο όριο από $\leq 7,5$ mg/ημέρα για τη δόση πρεδνιζόνης στο LLDAS μπορεί να σχετίζεται με περαιτέρω προστασία από τη συσσώρευση βλάβης οργάνων²

Ο συνδυασμός επίτευξης ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας με τη χρήση υδροξυχλωροκίνης και σταδιακή διακοπή των στεροειδών μειώνει το κίνδυνο για εξάρσεις

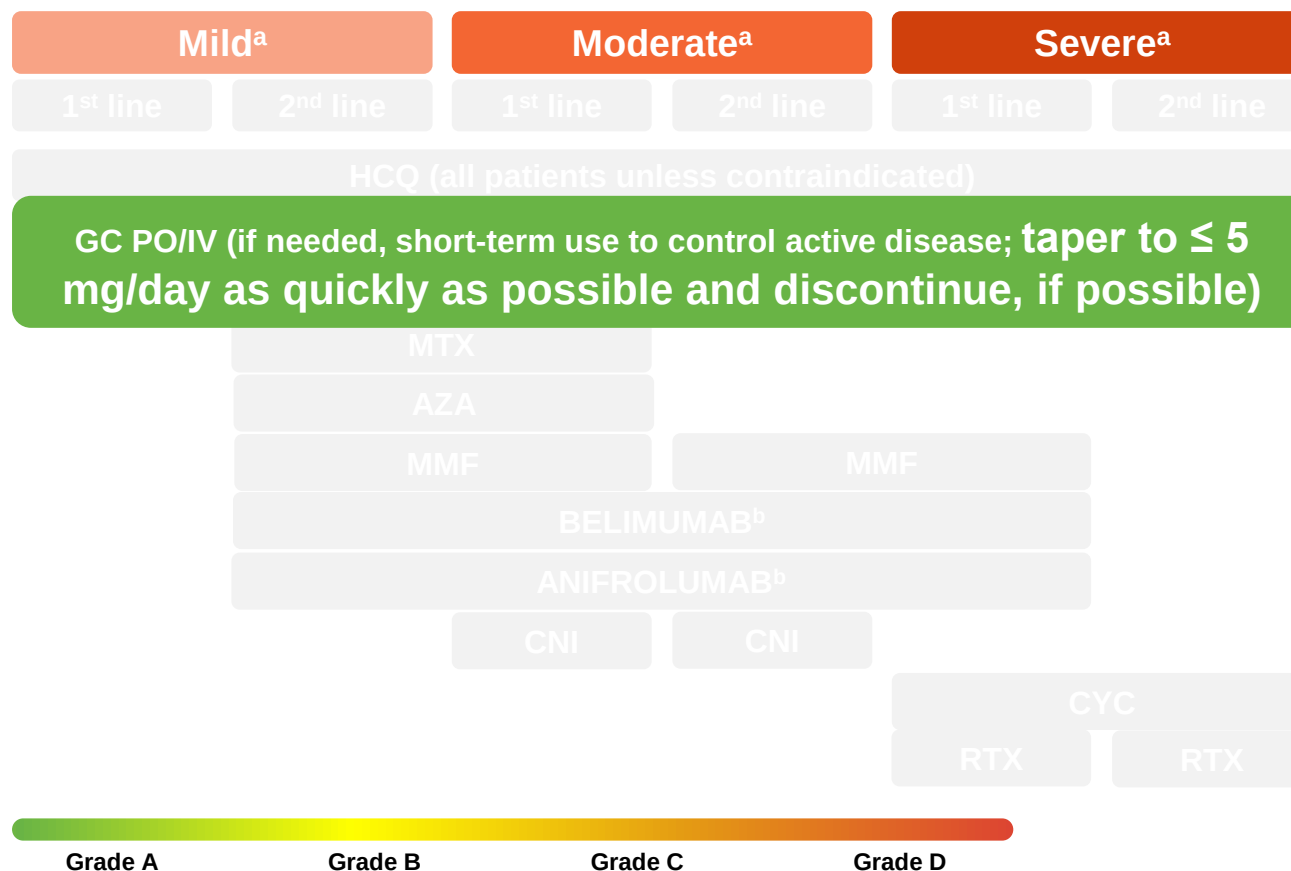
Αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 324 ασθενείς



Συστάσεις EULAR 2023: χρήση κορτικοστεροειδών ως θεραπεία «γέφυρα»



Αλγόριθμος συστάσεων EULAR 2023 για τον εξωνεφρικό ΣΕΛ



Προσαρμογή από: Fanouriakis A, et al., Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762



☒ Ισχυρή σύσταση ☐ Σύσταση υπό όρους

Οδηγίες για τη φαρμακευτική αγωγή και τους θεραπευτικούς στόχους

GPS

- Ο στόχος της θεραπείας για τον ΣΕΛ θα πρέπει να είναι ο βέλτιστος έλεγχος της νόσου (π.χ. ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα της νόσου) για τη βελτίωση των μακροπρόθεσμων κλινικών αποτελεσμάτων.
- Άμεση έναρξη κορτικοστεροειδών για να επιτευχθεί γρήγορος έλεγχος της φλεγμονής χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη δόση και τη μικρότερη διάρκεια που απαιτείται και έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας νωρίς ώστε ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα που σχετίζεται με τα κορτικοστεροειδή.

Θεραπεία με κορτικοστεροειδή

Συστάσεις	Ισχύς	Βαθμός απόδειξης
-----------	-------	------------------

Σε άτομα με ΣΕΛ και εξάρσεις απειλητικές για την οργανική λειτουργία ή για τη ζωή:

... Συνιστούμε υπό όρους θεραπεία με ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (250-1000 mg για 1-3 ημέρες) ακολουθούμενη με από του στόματος μείωση κορτικοστεροειδών έναντι υψηλής δόσης από του στόματος κορτικοστεροειδών χωρίς ώσεις.	Υπό όρους	Πολύ χαμηλή
---	-----------	-------------

Σε άτομα με ΣΕΛ με σταθερά ελεγχόμενο ΣΕΛ με πρεδνιζόνη >5 mg/ημέρα:

... Συνιστούμε ανεπιφύλακτα τη σταδιακή μείωση της πρεδνιζόνης σε δόση ≤5 mg ημερησίως (και ιδανικά στο μηδέν) εντός 6 μηνών.	Ισχυρή	Χαμηλή
---	--------	--------

Σε άτομα με ΣΕΛ:

Με παρατεταμένη ύφεση υπό πρεδνιζόνη ≤5 mg/ημέρα: ... Συνιστούμε υπό όρους μια αργή μείωση προς το μηδέν.	Υπό όρους	Πολύ χαμηλή
--	-----------	-------------

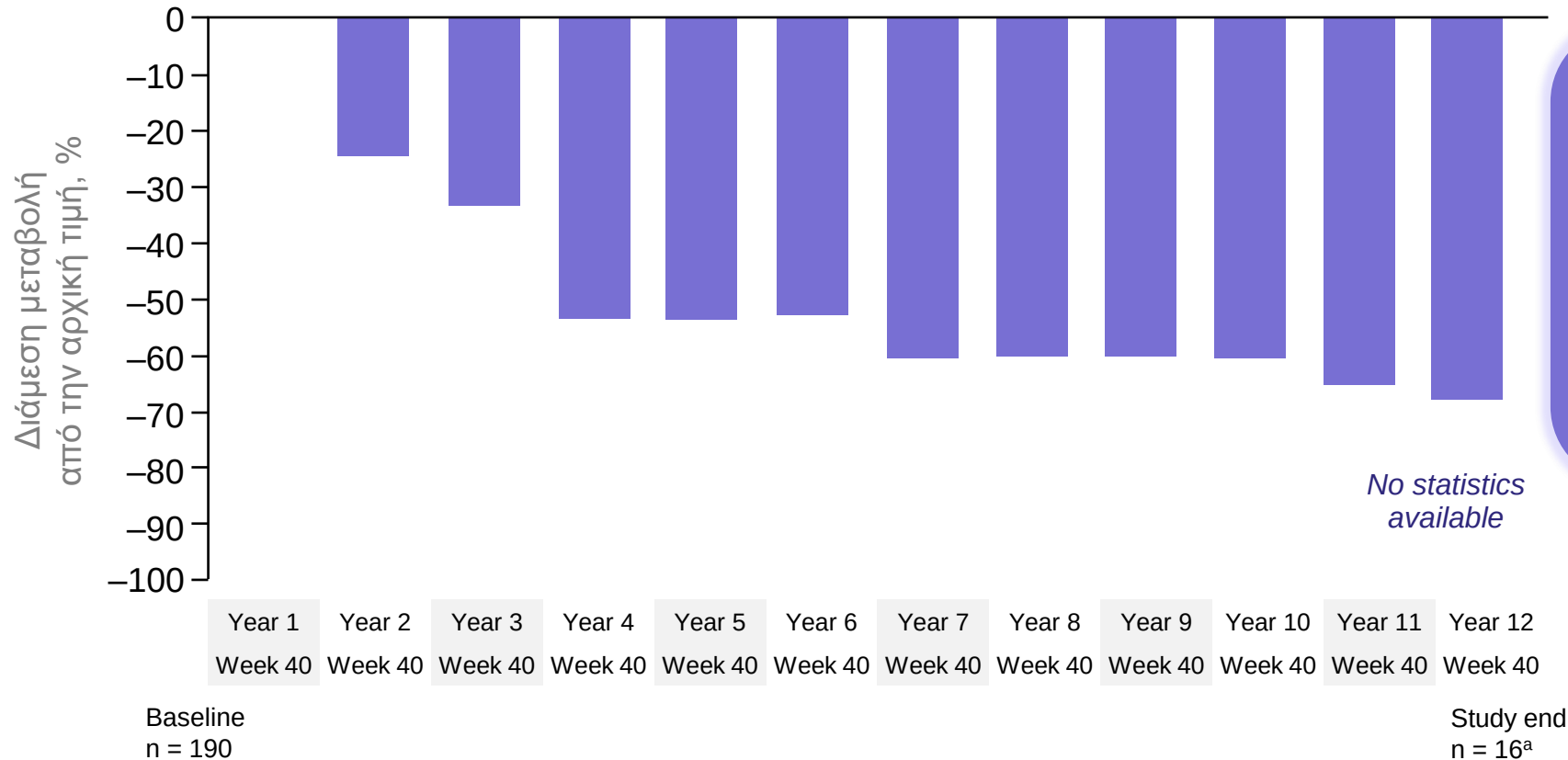
Σε εκείνους που δεν μπορούν να μειώσουν την πρεδνιζόνη σε ≤5 mg/ημέρα:	Υπό όρους	Πολύ χαμηλή
--	-----------	-------------

Η δόση κορτικοστεροειδών μπορεί να μειωθεί με το belimumab με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με ΣΕΛ



Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή στη δόση πρεδνιζόνης από την αρχική τιμή, πριν από την πρώτη δόση belimumab
Δεδομένα μακροπρόθεσμης μελέτης επέκτασης φάσης II (13 έτη)

Πολυκεντρική,
ανοικτή, μελέτη
επέκτασης φάσης II



Από το 64,5% των ασθενών που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη, το **13,2%** **διέκοψε τα κορτικοστεροειδή** στη συνέχεια της μελέτης

Οι ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη ήταν πιθανό να είναι εκείνοι που ανταποκρίθηκαν καλύτερα ή ανέχτηκαν τη belimumab καλύτερα από τους ασθενείς που αποσύρθηκαν

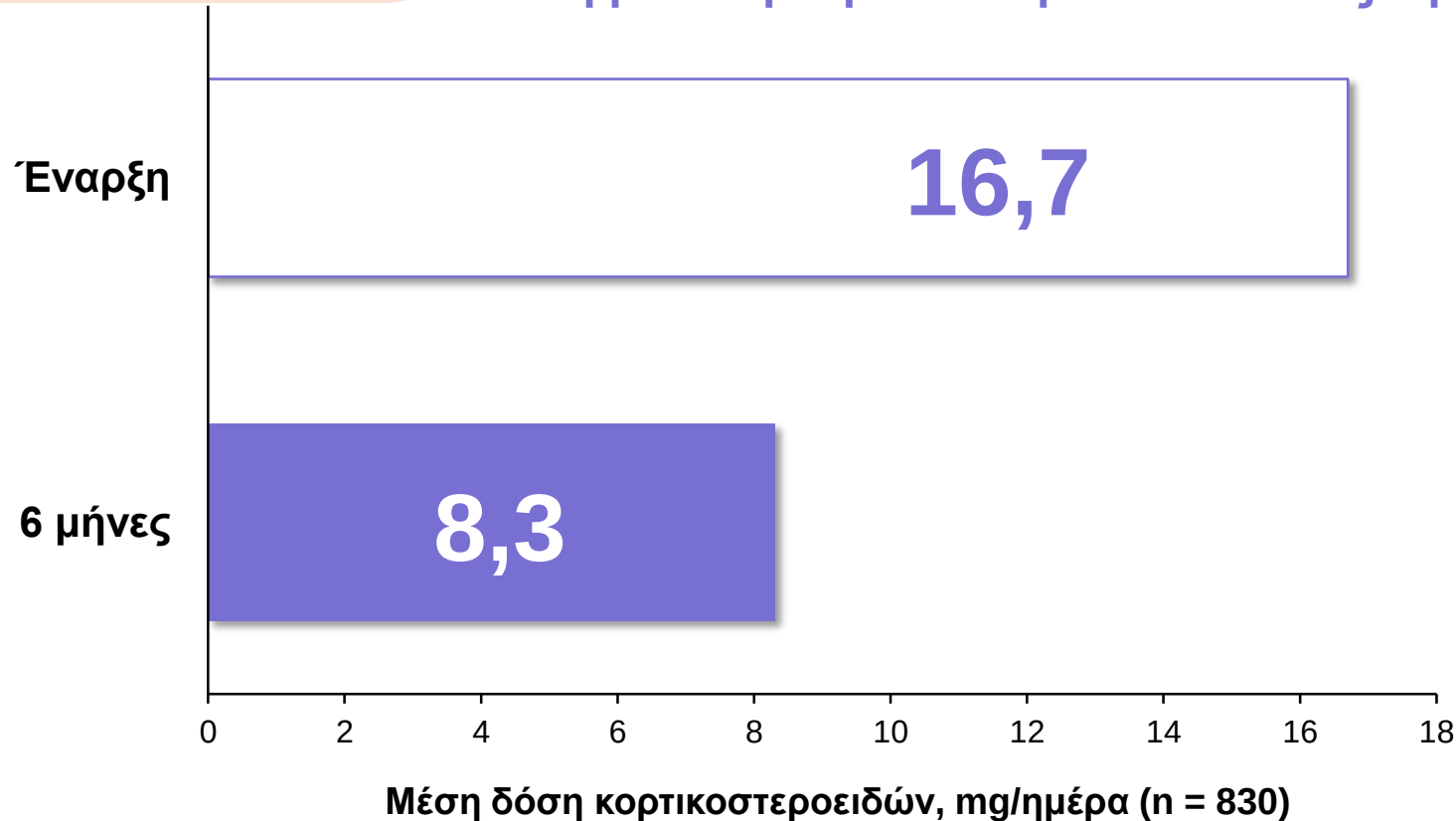
^a N number at Year 13 Week 24 (other n numbers not available).

Το belimumab βοήθησε στη μείωση της μέσης δόσης κορτικοστεροειδών κατά 50%



OBSERVE (pooled, real-world studies)

Μέση μείωση κορτικοστεροειδών στους 6 μήνες^a



50%

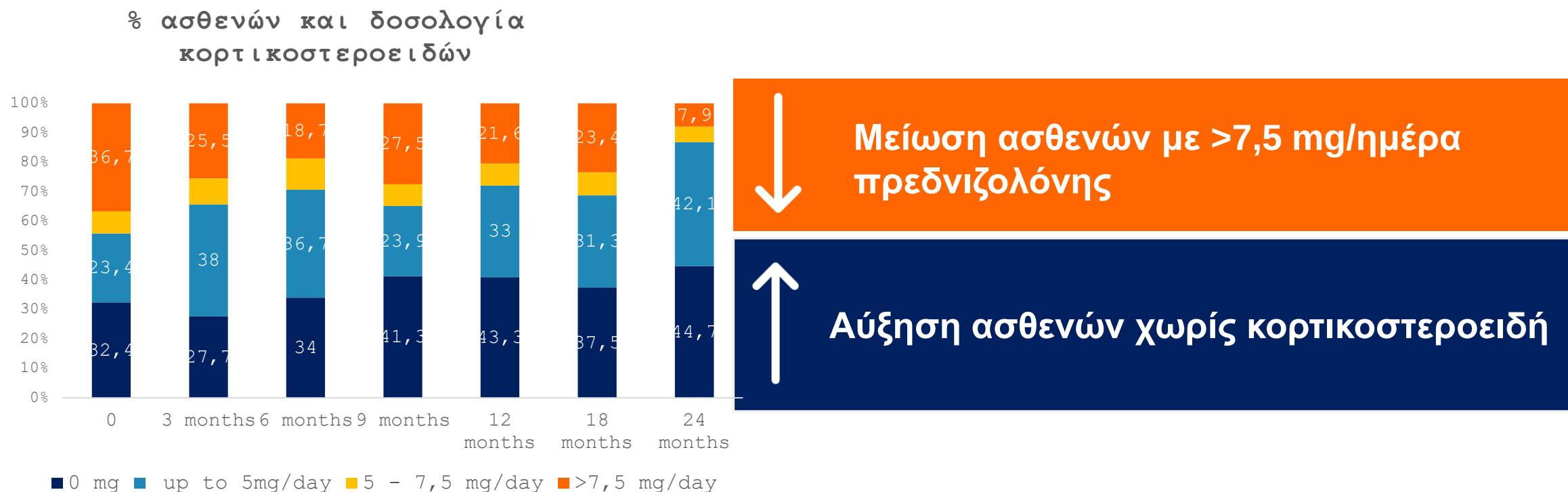
Μείωση
της δόσης
κορτικοστεροειδών
vs. αρχικής τιμής
σε διάστημα 6
μηνών

Το 7,5% των ασθενών
διέκοψαν εντελώς τα
κορτικοστεροειδή
εντός
6 μηνών

Δεδομένα OBSERVE: τα αποτελέσματα είναι μόνο περιγραφικά



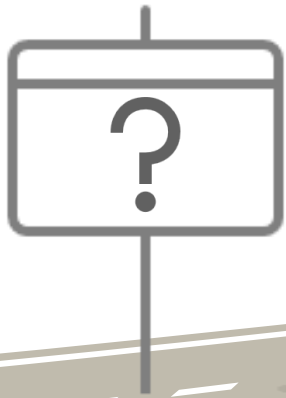
Ελληνικά δεδομένα μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών στα 2 χρόνια σε κοορτή ασθενών υπό belimumab



Μελέτη παρατήρησης 188 ασθενών με ενεργό ΣΕΛ (διάμεση διάρκεια νόσου 6.2 έτη, δύο προηγούμενοι ανοσοκατασταλτικοί/βιολογικοί παράγοντες) που έλαβαν θεραπεία με belimumab

Αγώνας με το χρόνο: άθροιση οργανικής βλάβης

Γιατί ο χρόνος έχει σημασία στη διαχείριση του Λύκου



Μείωση ενεργότητας και πρόληψη εξάρσεων με στόχο την ύφεση

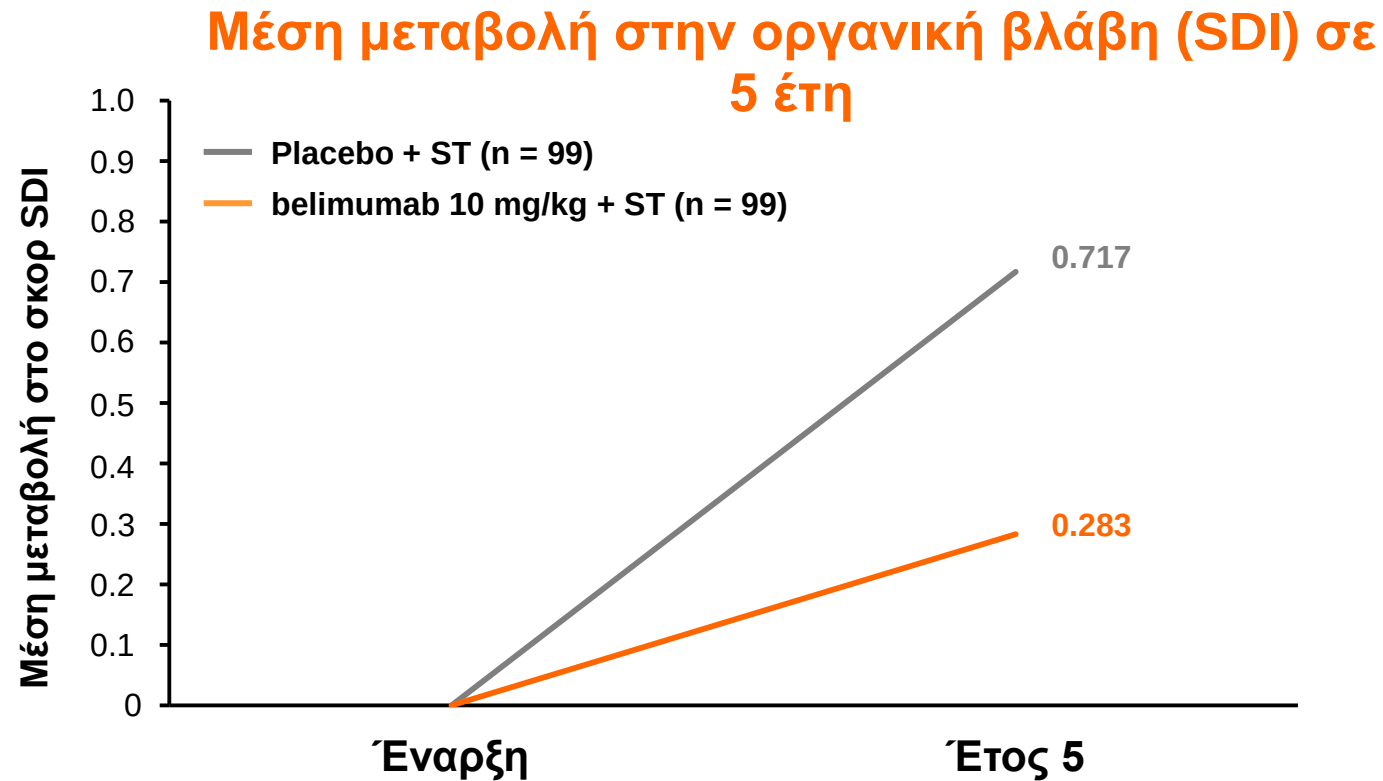


Μείωση ή απόσυρση κορτικοστεροειδών



Μείωση οργανικής βλάβης

Οι ασθενείς υπό belimumab είχαν χαμηλότερη οργανική βλάβη στα 5 χρόνια σε σύγκριση με την κοορτή του Τορόντο με αντιστοίχιση



Διαφορά = -0.434

(95% CI: -0.667 to -0.201)

$P < 0.001$



567 ασθενείς (BLISS LTE n = 195; TLC n = 372)
Πρωταρχική ανάλυση: 99 ασθενείς από κάθε κοορτή αντιστοιχίστηκαν 1:1 με κλίση αντιστοίχισης.

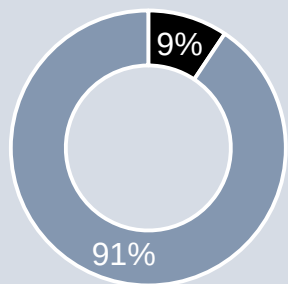


Εκ των υστέρων ανάλυση με κλίση αντιστοίχισης με δεδομένα από την κοορτή του Τορόντο και των μελετών επέκτασης του belimumab.

~ 90% των ασθενών που έλαβαν belimumab παρέμειναν χωρίς νέα οργανική βλάβη στη μελέτη BeRLiSS^a



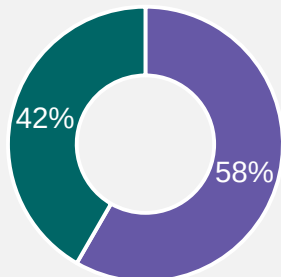
Οργανική βλάβη



91% των ασθενών (280/309) υπό belimumab παρέμειναν χωρίς νέα οργανική βλάβη
Μέση αύξηση SDI = **0.54**

■ Εξέλιξη □ Χωρίς εξέλιξη

Αίτιο οργανικής βλάβης



■ Χωρίς συσχέτιση με στεροειδή
■ Συσχέτιση με στεροειδή

Αύξηση οργανικής βλάβης σε ασθενείς χωρίς βλάβη κατά την ένταξη¹

Έτος	SDI (mean ± SD)
1	0.02 ± 0.14, <i>P</i> = 0.083
2	0.05 ± 0.28, <i>P</i> = 0.182
3	0.10 ± 0.38, <i>P</i> = 0.103

Οι ασθενείς χωρίς οργανική βλάβη κατά την ένταξη (αρχικό SDI = 0) δεν είχαν σημαντική εξέλιξη οργανικής βλάβης τα έτη 1, 2, και 3 μετά την έναρξη του belimumab¹

1. Gatto M, et al. Arthritis Rheumatol. 2020;72:1314–1324.
2. Urowitz M, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022;74:1822–1828

Αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου

Ενδιάμεσα αποτελέσματα

(π.χ., 2–5 ετών)¹

- ▶ Διαρκής βελτίωση/ χωρίς επιδείνωση σε τομείς οργάνων⁹
- ▶ Χαμηλή ενεργότητα της νόσου⁵
- ▶ Στόχος για ύφεση^{2,5,6}
- ▶ Συνεχής μείωση της χρήσης κορτικοστεροειδών^{2,7}

Μακροπρόθεσμα οφέλη

(π.χ., >5 ετών)¹

- ▶ Μείωση/επιβράδυνση της οργανικής βλάβης¹

Τροποποίηση της νόσου στον ΣΕΛ:¹
Ελαχιστοποίηση της ενεργότητας της νόσου με τη λιγότερη τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία και επιβράδυνση ή πρόληψη της εξέλιξης της βλάβης των οργάνων

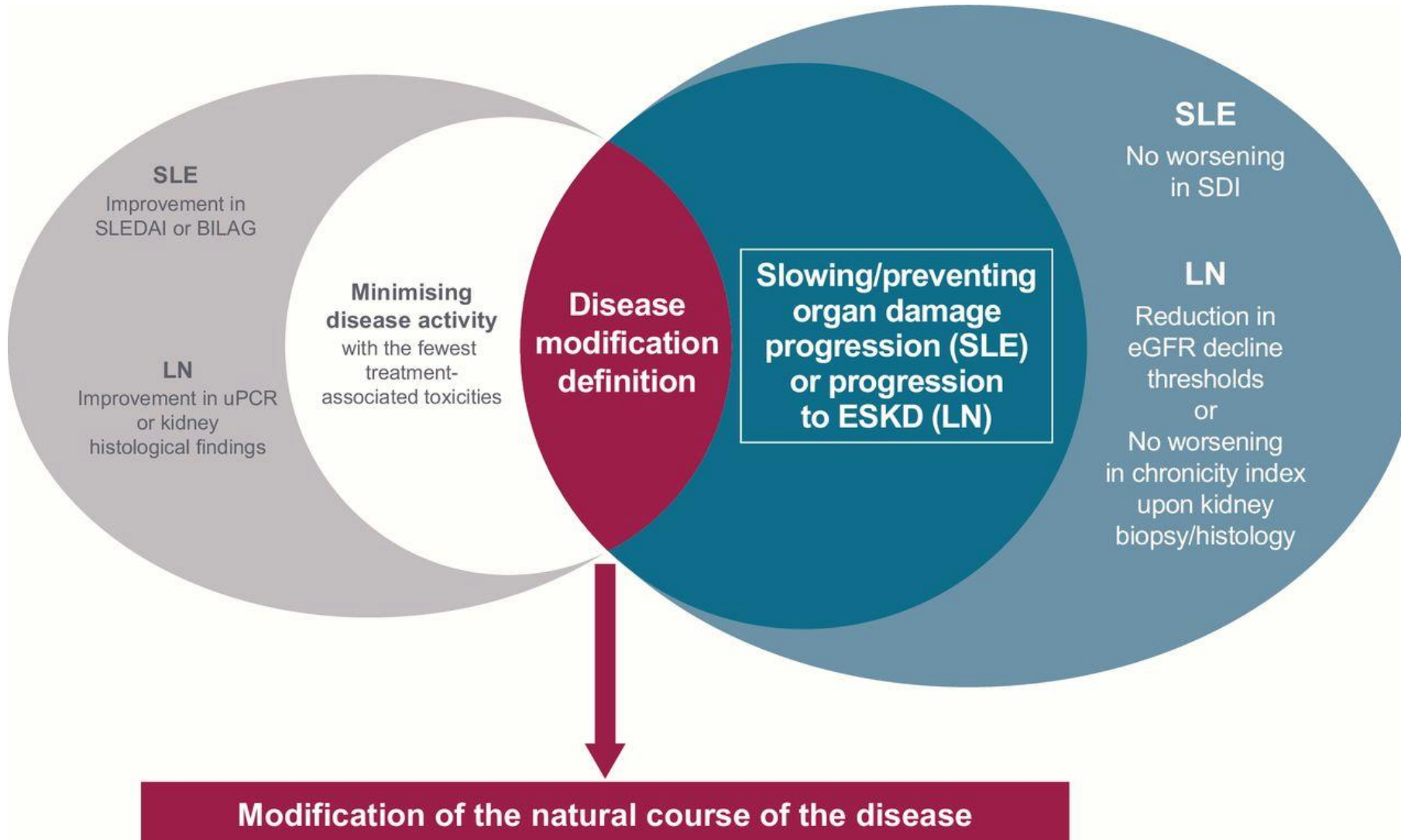
Βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα

(π.χ., 1 έτος)¹

- ▶ Σημαντική μείωση της ενεργότητας της νόσου και πρόληψη σοβαρών εξάρσεων^{2,α}
- ▶ Μείωση της χρήσης κορτικοστεροειδών²
- ▶ Πρώιμη έναρξη ανθελνοσιακών φαρμάκων, ανοσοκατασταλτικών² και στοχευμένων θεραπειών²

1. van Vollenhoven R, et al. Lupus Sci Med. 2022;9(1):e000634; 2. Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):15–29. 3. Isenberg DA, et al. Rheumatology (Oxford). 2005;44(7):902–906; 4. Touma Z, et al. Lupus. 2010;19(1):49–51; 5. Franklyn K, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(9):1615–1621; 6. van Vollenhoven RF, et al., Lupus Sci Med. 2021;8(1):e000538; 7. Doria A, et al. Autoimmun Rev. 2014;13(7):770–777;

Μπορεί το belimumab να τροποποιήσει τη φυσική πορεία της νόσου;



Εφαρμογή κριτηρίων τροποποίησης νόσου στις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές

Product	DISEASE MODIFICATION POTENTIAL						DISEASE MODIFICATION CONFIRMED (BEYOND 5 YEARS)
	Outcomes Year 1			Outcomes Years 2–5			Outcomes Year >5
	1. Significant reduction in disease activity measured using a validated tool\ (i.e. SELENA-SLEDAI, BILAG, SRI-4) 2. Significant reduction in severe flares measured using a validated tool (i.e. SFI or BILAG) 3. Reduction in use of steroids and/or immunosuppressants			1. Sustained improvement in multiple organ domains/no worsening in multiple organ domains 2. Prevention of severe flares 3. Continued reduction in use of steroids and/or immunosuppressants			No change in SDI, or delayed progression
Glucocorticoids	1	2	3	X	X	3	X
Hydroxychloroquine	1	2	3	1	2	3	§
Immunosuppressants							
Azathioprine	1	2	3	1	2	3	
Cyclophosphamide	1	2	3	1	2	3	
Leflunomide	1	2	3	1	2	3	
Methotrexate	1	2	3	1	2	3	
Mizoribine	1	2	3	1	2	3	
Mycophenolate mofetil	1	2	3	1	2	3	
Calcineurin inhibitors							
Cyclosporine	1	2	3	1	2	3	
Tacrolimus	1	2	3	1	2	3	
Biologics							
Abatacept	1	2	3	1	2	3	
Anifrolumab	1	2	3	1	2	3	
Belimumab	1	2	3	1	2	3	
Rituximab	1	2	3	1	2	3	

● Criterion met

§ Insufficient evidence in the literature to meet the specific criterion, but strong general indications of met criterion

● Inconclusive

● Data not available in the literature to support criterion met

✖ Data were available in the literature but there was a negative impact on criterion

BILAG = British Isles Lupus Assessment Group; DM = disease modification; SDI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SELENA = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment; SFI = SELENA-SLEDAI Flare Index; SLEDAI = SLE Disease Activity Index; SRI-4 = SLE Responder Index-4. Askane A, et al. Lupus Sci Med. 2024;11(1):e001124.

Βιολογικοί παράγοντες: σε ποιον ασθενή και πότε; (αντί συμπερασμάτων)

- ✓ **Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΣΕΛ είναι υποψήφιοι**
- ✓ Αμέσως μετά το HCQ: νεαροί ασθενείς ή πρώιμη νόσος (<2-3 έτη) με ορολογική ενεργότητα, βλεννογονοδερματική νόσο, αρθραλγίες/αρθρίτιδα
- ✓ Μετά την ανεπαρκή ανταπόκριση σε ένα 1 cDMARD
- ✓ Στο στάδιο συντήρησης, σε ήπια/μέτρια/σοβαρή νόσο με **αδυναμία tapering στεροειδών**
- ✓ **Συνδυάζει:** βελτίωση εκβάσεων της νόσου και του/της ασθενούς + εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας
- ✓ **Timing does matter...**(η πρώιμη έναρξη σχετίζεται με καλύτερες εκβάσεις)
- ✓ **1^η γραμμής θεραπεία στην ενεργό νεφρίτιδα ΣΕΛ σε συνδυασμό με MMF ή CYC**

Ευχαριστώ πολύ!