



Organized by
INTERNATIONAL SOCIETY OF QUALITY MEDICINE (ISoQM)
"ΜΕΘΥΝΑΡΟΥΔΗΟ ΣΠΥΡΥΚΕΗΝΕ ΣΑ ΚΑΘΕΣΤΗΡΟ Ε ΜΕΚΕΗΠΕΗΑΤΑ ΟΣΙΟΜ"

DEALING OF AUTOIMMUNE DISEASES

2nd INFLAMMATION JOINT MEETING:
RHEUMATOLOGY BRINGS JOINTS, DERMA, GASTRO, CANCER

CROSS-MATCHING ISSUES
BETWEEN MEDICAL SPECIALTIES

The 4 Seasons
of medicine
A Cycle of
International
Meetings

Cambridge, UK
Gonville & Caius College,
University of Cambridge
21/11 to 24/11/2019
www.is-qm.eu
info@is-qm.eu

Κατευθυντήριες οδηγίες στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

Πελαγία Κατσιμπρή
Μονάδα Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας
ΠΓΝ "Αττικόν"

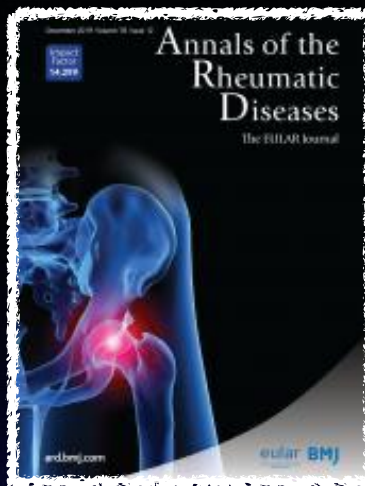


2019 update of the EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus

Pelagia Katsimbri MB BS, Consultant Rheumatologist
Rheumatology and Clinical Immunology Unit, 4th University Department
of Internal Medicine, Attikon University Hospital, Athens, Greece

Guidelines for the treatment of SLE

- Acknowledgements to Antonis Fanouriakis



2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

Antonis Fanouriakis,¹ Myrto Kostopoulou,² Alessia Alunno,³ Martin Aringer,⁴
Ingeborg Bajema,⁵ John N Boletis,⁶ Ricard Cervera,⁷ Andrea Doria,⁸
Caroline Gordon,⁹ Marcello Govoni,¹⁰ Frédéric Houssiau,¹¹ David Jayne,¹²
Marios Kouloumas,¹³ Annegret Kuhn,¹⁴ Janni L Larsen,¹⁵ Kirsten Lerstrøm,¹⁶
Gabriella Moroni,¹⁷ Marta Mosca,¹⁸ Matthias Schneider,¹⁹ Josef S Smolen,²⁰
Elisabet Svenungsson,²¹ Vladimir Tesar,²² Angela Tincani,²³ Anne Toldborg,²⁴
Ronald van Vollenhoven,²⁵ Jörg Wenzel,²⁶ George Bertsias,²⁷ Dimitrios T Boumpas^{1,28,29}

Fanouriakis A, *et al.* *Ann Rheum Dis* 2019;0:1–10. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089

June 2019 - Volume 78 - 6

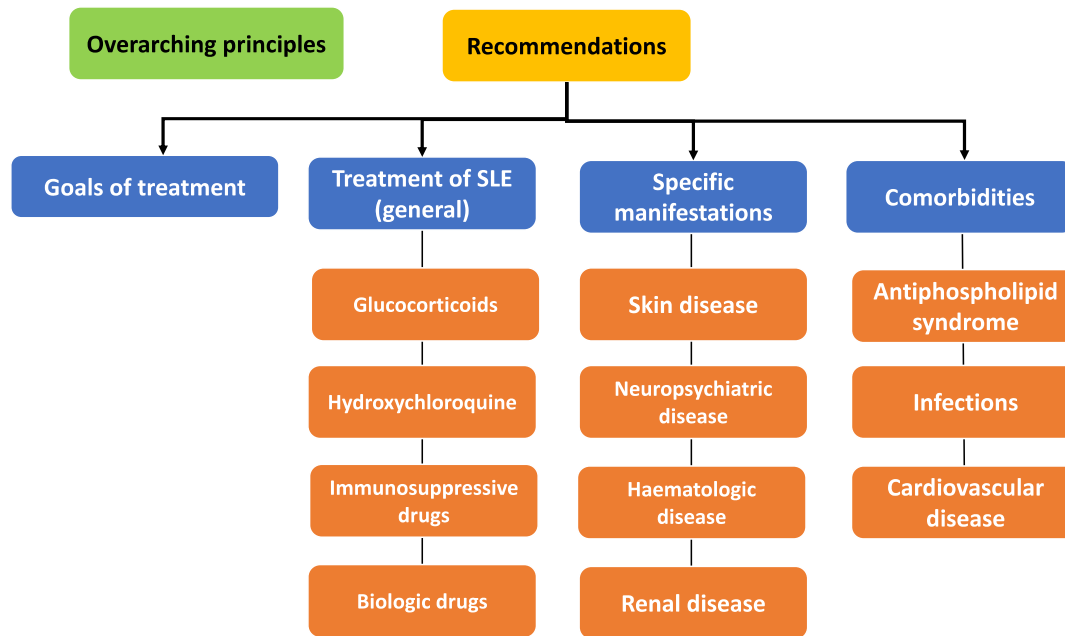
Ερωτήσεις για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

1. What is the evidence for the benefits and harms of **glucocorticoids** in treating SLE?
2. What is the evidence for the benefits and harms of **hydroxychloroquine** in treating SLE?
3. What is the evidence for the benefits and harms of **immunosuppressive/cytotoxic** agents in treating SLE?
4. What is the evidence for the benefits and harms of **calcineurin inhibitors** in treating SLE?
5. What is the evidence for the benefits and harms of **biologics** in treating SLE?
6. How should **skin involvement** in SLE be treated?
7. How should **renal involvement** in SLE be treated?
8. How should **neuropsychiatric involvement** in SLE be treated?
9. Management of **antiphospholipid syndrome** in SLE
10. How should SLE **flares** be treated?
11. How often and by which means should **disease activity and damage** be assessed in SLE?
12. What are the optimal **treatment targets** in SLE?
13. What is the **optimal duration** of immunosuppressive/biologic treatment in SLE?
14. How should **comorbidities** be managed in SLE?

Level of evidence and grading of recommendations

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (LoE)		
LoE	Therapy/Prevention/Etiology/Harm	Risk factors/ Prognosis
1a	Systematic reviews of RCT	Systematic review of inception cohort studies
1b	Individual, high-quality RCT	Individual inception cohort study (high quality)
2a	Systematic reviews of cohort studies	Systematic review of retrospective cohort studies or data from
2b	Cohort study or low quality RCT	Retrospective cohort study or data from RCT
2c	"Outcomes" research studies	"Outcomes" research studies
3a	Systematic review of case-control studies	
3b	Case-control studies	
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor-quality prognostic cohort) studies)
5	Expert opinion	Expert opinion
Grading of recommendations, assessment, development and evaluations (GRADE)		
A	Consistent level 1 studies	
B	Consistent level 2 or 3 studies; or extrapolations from level 1 studies	
C	Level 4 studies; or extrapolations from level 2 or 3 studies	
D	E	

Κάλυψη των διαφορετικών εκδηλώσεων της νόσου



Overarching principles

- ✓ SLE is a multisystem disease—occasionally limited to one or few organs—diagnosed on clinical grounds in the presence of characteristic serological abnormalities.
- ✓ SLE care is multidisciplinary, based on a shared patient-physician decision, and should consider individual, medical and societal costs.
- ✓ Treatment of organ-threatening/life-threatening SLE includes an initial period of high-intensity immunosuppressive therapy to control disease activity, followed by a longer period of less intensive therapy to consolidate response and prevent relapses.
- ✓ **Treatment goals include long-term patient survival, prevention of organ damage and optimisation of health-related quality of life.**

Recommendations

Goals of treatment

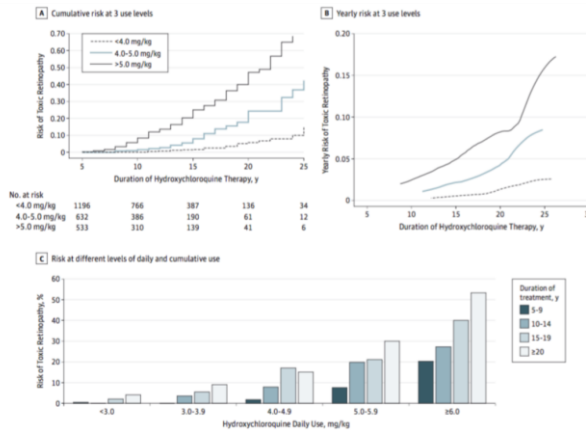
- ✓ Treatment in SLE should aim at remission or low disease activity and prevention of flares in all organs, maintained with the lowest possible dose of glucocorticoids. (**2b/B**)

- ✓ Flares of SLE can be treated according to the severity of organ(s) involvement by adjusting ongoing therapies (glucocorticoids, immunomodulating agents) to higher doses, switching or adding new therapies (**2b/C**).

Treatment of SLE - HCQ

Recommended for **all patients with SLE (1b/A)**, unless contraindicated, at a dose not exceeding **5 mg/kg/real BW (3b/C)**.

In the absence of risk factors for retinal toxicity, **ophthalmological screening** (by visual fields examination and/or spectral domain-optical coherence tomography) **should be performed at baseline, after 5 years, and yearly thereafter (2b/B)**.



2,361 patients (USA)

1) > 5 mg/Kg: **OR 5.67**

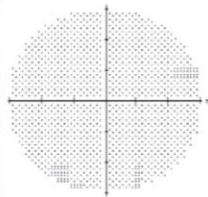
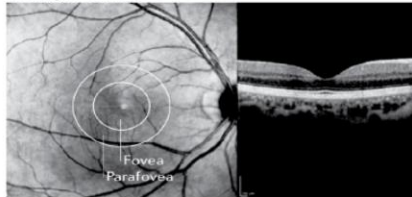
2) > 10 years: **OR 3.22**

Pts with CKD at increased risk: **OR 2.1 – 8.6**

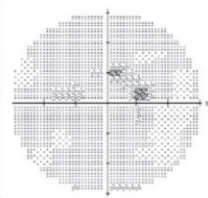
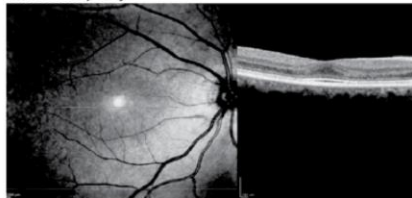
“Bull’s eye” on fundoscopic examination is too late (advanced toxicity)! – Fundus examination no longer recommended as screening test

HCQ και οφθαλμοτοξικότητα

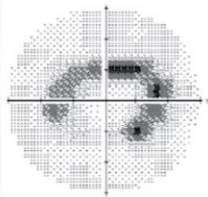
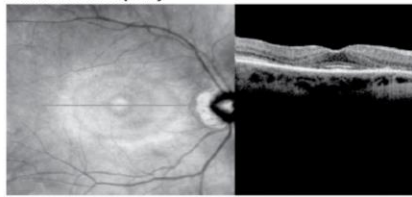
Healthy individual



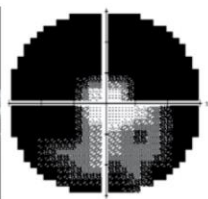
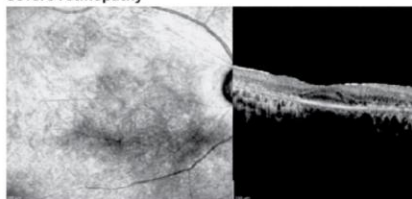
Mild retinopathy



Moderate retinopathy



Severe retinopathy



- **Σπάνια πριν τα 5 έτη χρήσης.** Κυρίως μετά τα 10 με 20 έτη χρήσης
- **Σπάνια σε δόσεις <5 mg/kg ΒΣ.** Συσχέτιση με αθροιστική δόση >1500 g
- **Δόσεις «φόρτισης»** (ιδίως >800-1000 mg/ημ) **για >3 μήνες** συνοδεύονται με **αυξημένο κίνδυνο** και άλλες παρενέργειες
- Το ύψος σώματος και τα συγχρηγούμενα φάρμακα δεν είναι καθοριστικοί παράγοντες
- Ασαφής η κλινική σημασία προϋπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας στην εξέλιξη/πρόγνωση
- **Μείζονες παράγοντες κινδύνου:** αυξημένη ηλικία, νεφρική ανεπάρκεια, χορήγηση tamoxifen
- **Πρόγνωση:** **οι μετρίου βαθμού βλάβες μπορεί να επιδεινωθούν σημαντικά ακόμα και 3 έτη μετά τη διακοπή του HCQ**

Treatment of SLE - Glucocorticoids

How much should one give?

- ✓ Glucocorticoids can be used at doses and route of administration that depend on the type and severity of organ involvement. **2b**
- ✓ **Pulses of intravenous methylprednisolone** (usually 500–1000 mg per day, for 1–3 days) provide immediate therapeutic effect and enable the use of lower starting dose of oral glucocorticoids. **3b**
- ✓ For chronic maintenance treatment, glucocorticoids should be minimized to **less than 7.5 mg/day** (prednisone equivalent) and, if possible, withdrawn. **1b**
- ✓ Prompt initiation of **immunomodulatory agents** can expedite the tapering/discontinuation of glucocorticoids. **2b**

Is there a safe daily Pz dose

≤ 7.5 mg/d: 4 studies

≤ 6 mg/d: 1 study

≤ 5 mg/d: 1 study

≤ 4.4 mg/d: 1 study

- Όχι πάνω από 7.5 mg/ημέρα σε χρόνια βάση
 - Τα 10 mg/ημέρα ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΘΩΑ!
- Όχι έναρξη με 1 mg/Kg/ημέρα
 - Αν απαιτούνται υψηλές δόσεις (organ-, life-threatening νόσος), χρήσιμες οι ώσεις MP
 - «Ώσεις MP” δε σημαίνει απαραίτητα 1 gr x3 – από 250 mg x 1 ως 1 gr x 3 max
- Πρώιμη χρήση ανοσοτροποποιητικών, επιπρόσθετα με την HCQ

Treatment of SLE - Immunosuppressive therapies

Ποιο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο;

Η επιλογή θα εξαρτηθεί από την(-ις) προεξάρχουσα(-ες) εκδήλωση(-εις)

Recommendation

In patients not responding to HCQ (alone or in combination with glucocorticoids) or patients unable to reduce glucocorticoids below doses acceptable for chronic use, addition of immunomodulating/immunosuppressive agents such as **methotrexate**, **azathioprin** or **mycophenolate** should be considered. **1b/2b/2a**

Immunomodulating/immunosuppressive agents can be included in the initial therapy in cases of organ-threatening disease. **2b**

Cyclophosphamide can be used for severe organ- or life-threatening SLE as well as “rescue” therapy in patients not responding to other immunosuppressive agents. **2b**

Ενδεικτικές επιλογές για συγκεκριμένες εκδηλώσεις ΣΕΛ

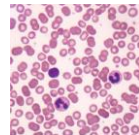


1. MTX
2. MMF
3. Belimumab
4. Δαψόνη
5. Θαλιδομίδη
6. CsA



1. MTX
2. RTX (rhupus)
3. Belimumab

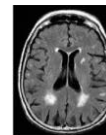
* To belimumab όχι σε “RA-like” αρθρίτιδα



1. RTX (σοβαρή!)
2. AZA
3. MMF
4. Belimumab



1. MTX
2. AZA
3. MMF
4. CYC (σοβαρή)



1. RTX

Biologics in SLE

- ✓ In patients with inadequate response to standard-of-care (combinations of HCQ and GC *with or without* immunosuppressive agents), defined as residual disease activity not allowing tapering of glucocorticoids and/or frequent relapses, add-on treatment with **belimumab** should be considered. **1a**
- ✓ In organ-threatening disease refractory or with intolerance/contra-indications to standard immunosuppressive agents, **rituximab** can be considered. **2b**

Belimumab - Ως **εμπρόσθετη (add-on) θεραπεία**, ανεξάρτητα από την ορολογική ενεργότητα, σε:

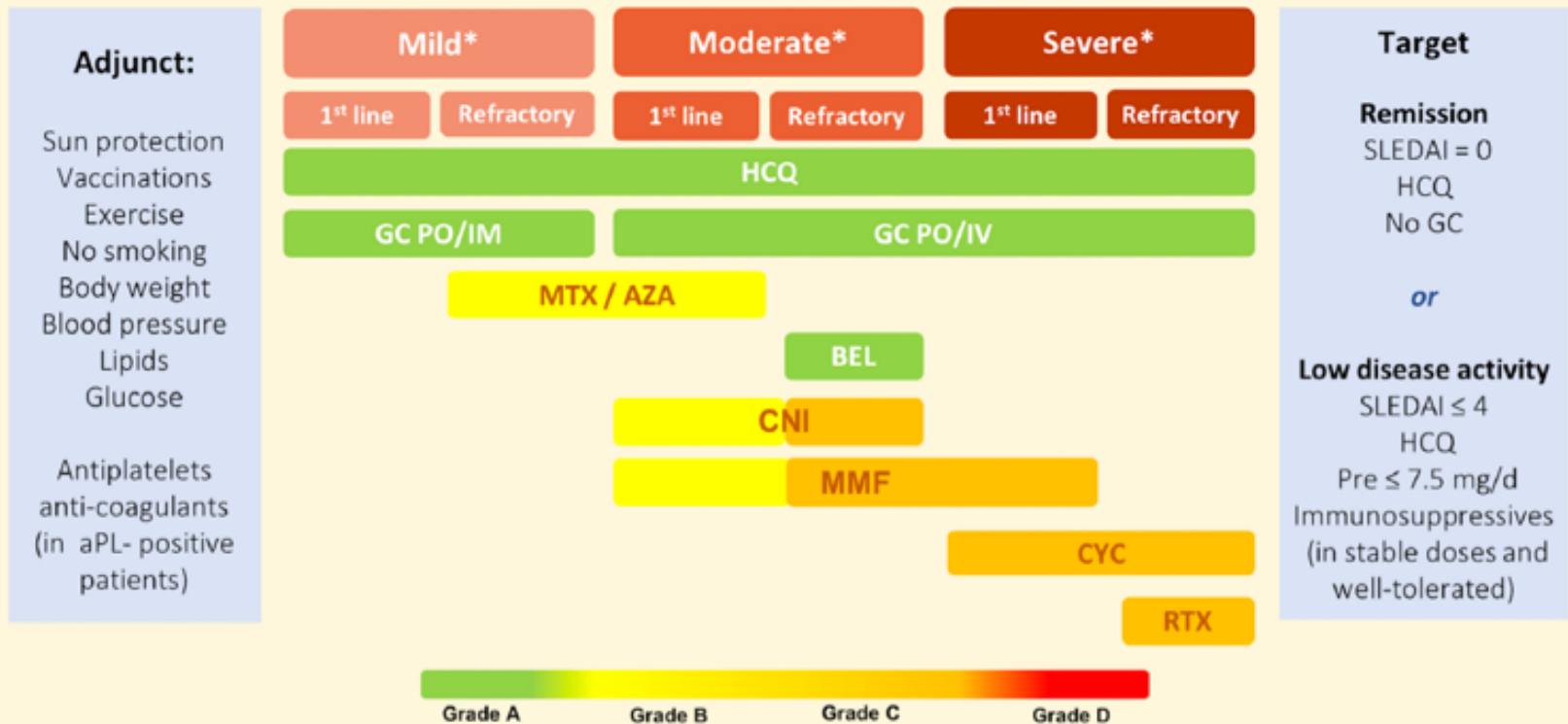
1. Ασθενείς με **χρόνια ενεργό ή υποτροπιάζουσα νόσο**, παρά τη συμβατική αγωγή (κορτικοστεροειδή, HCQ, +/- DMARD/ανοσοκατασταλτικό), οι οποίοι δε μπορούν να ελαττώσουν την κορτιζόνη σε αποδεκτά επίπεδα (max. 5 mg/ημέρα) εντός 3-6 μηνών υπό θεραπεία
2. Ασθενείς με **δύο ή περισσότερες εξάρσεις το έτος** 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

Rituximab

- ✓ Καλύτερα δεδομένα σε νεφρίτιδα, αιματολογικό ή ΝΨ ΣΕΛ
- ✓ Κυρίως μετά από αποτυχία σε πολλαπλά ανοσοκατασταλτικά (περιλ. CY)
- ✓ Μη τυχαίοποιημένα δεδομένα παρατήρησης

Evidence-based treatment of SLE 2019

Treatment of non-renal Systemic Lupus Erythematosus



Mild: constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤9% BSA/PLTs 50-100 x 10³/mm³; SLEDAI≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation

Moderate: RA-like arthritis/rash 9-18% BSA/cutaneous vasculitis ≤18% BSA; PLTs 20-50x10³/mm³/serositis; SLEDAI 7-12; ≥2 BILAG B manifestations

Severe: major organ threatening disease, cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis; thrombocytopenia with platelets <20x10³/mm³; TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome; SLEDAI>12; ≥1 BILAG A manifestations

Recommendations, Treatments/drug groups

✓ Είναι συστάσεις!

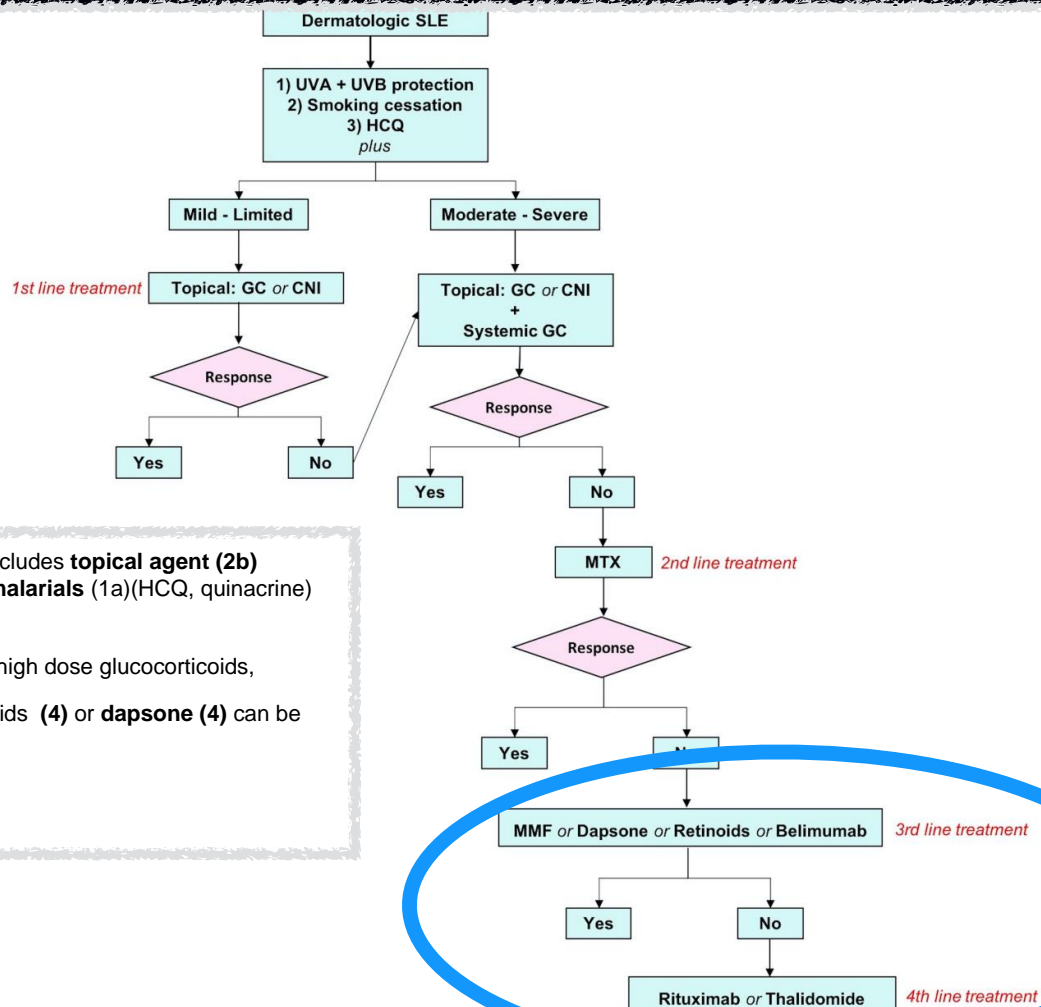
✓ Που μας διευκολύνουν:

1. Ορισμός ήπιου/ μέτριου/ σοβαρού ΣΕΛ.
2. Ορισμός δόση HCQ και διαστήματα ελέγχου τοξικότητας.
3. Πιθανόν υψηλότερος κίνδυνος οφθαλμικής τοξικότητας με 5 mg/kg/ημέρα – δε συστήνεται πλέον screening μόνο με βυθοσκόπηση, OCT.
4. Ανοσοκατασταλτικά - ποια και σε ποιες εκδηλώσεις.
5. Βιολογικά - πότε να χρησιμοποιούνται.
6. Διευκόλυνση έγκρισης εκτός ενδείξεων θεραπειών.

✓ Που μας δυσκολεύουν:

1. HCQ - Δυσνητικά υψηλή σωρευτική δόση και προβλήματα συμμόρφωσης.
2. Κορτικοστεροειδή - intravenous methylprednisolone δυσκολία για ιδιώτη στη χορήγηση.
3. Ανοσοκατασταλτικά/βιολογικά - πολλά εκτός ένδειξης, γραφειοκρατία και αναμονή μέχρι την έγκριση - κρίσιμο διάστημα !!;
4. Αναγκαιότητα η χρήση δεικτών ενεργότητας νόσου: SLEDAI - περίπλοκος δείκτης.

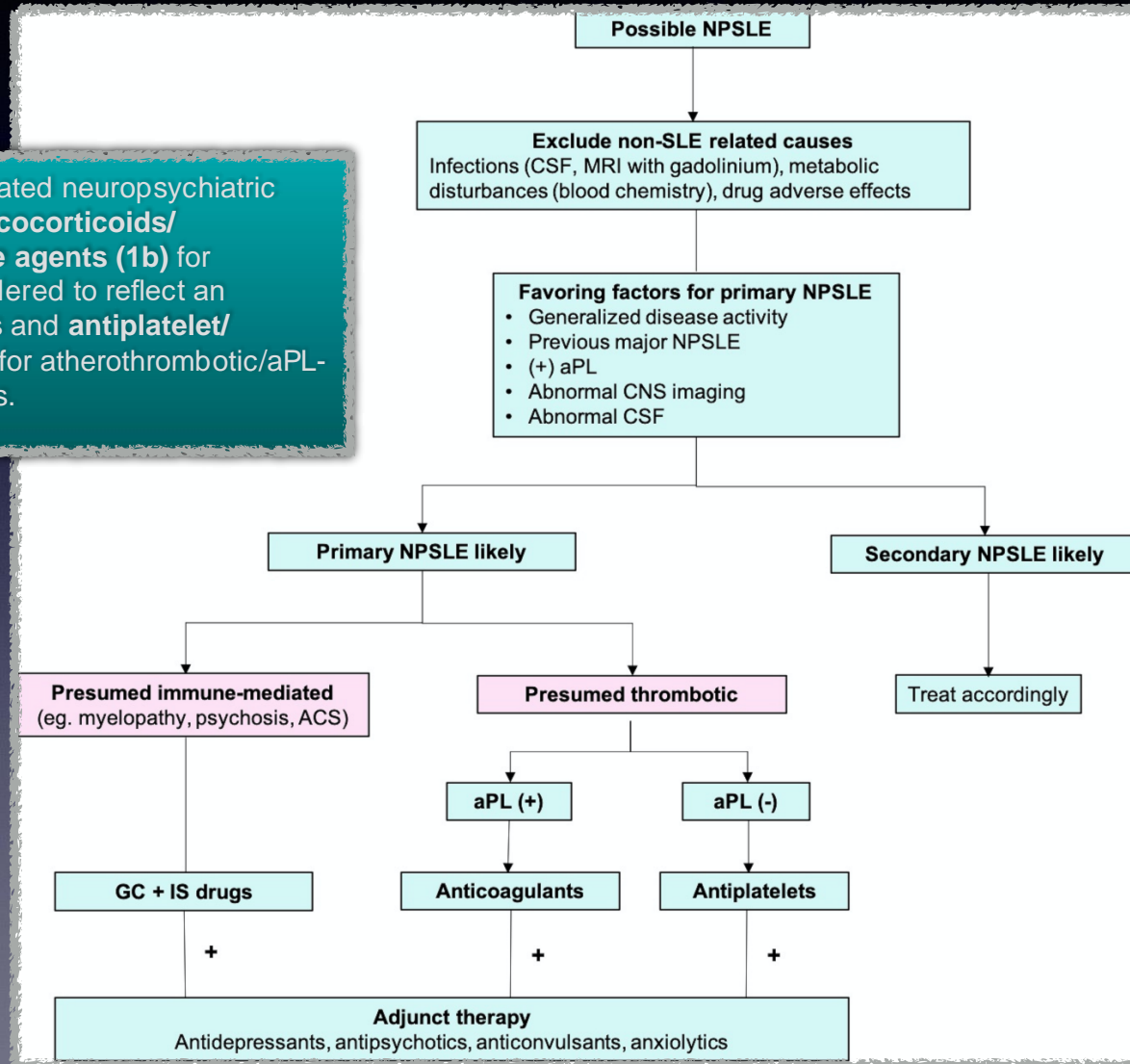
Θεραπεία Δερματικών Εκδηλώσεων



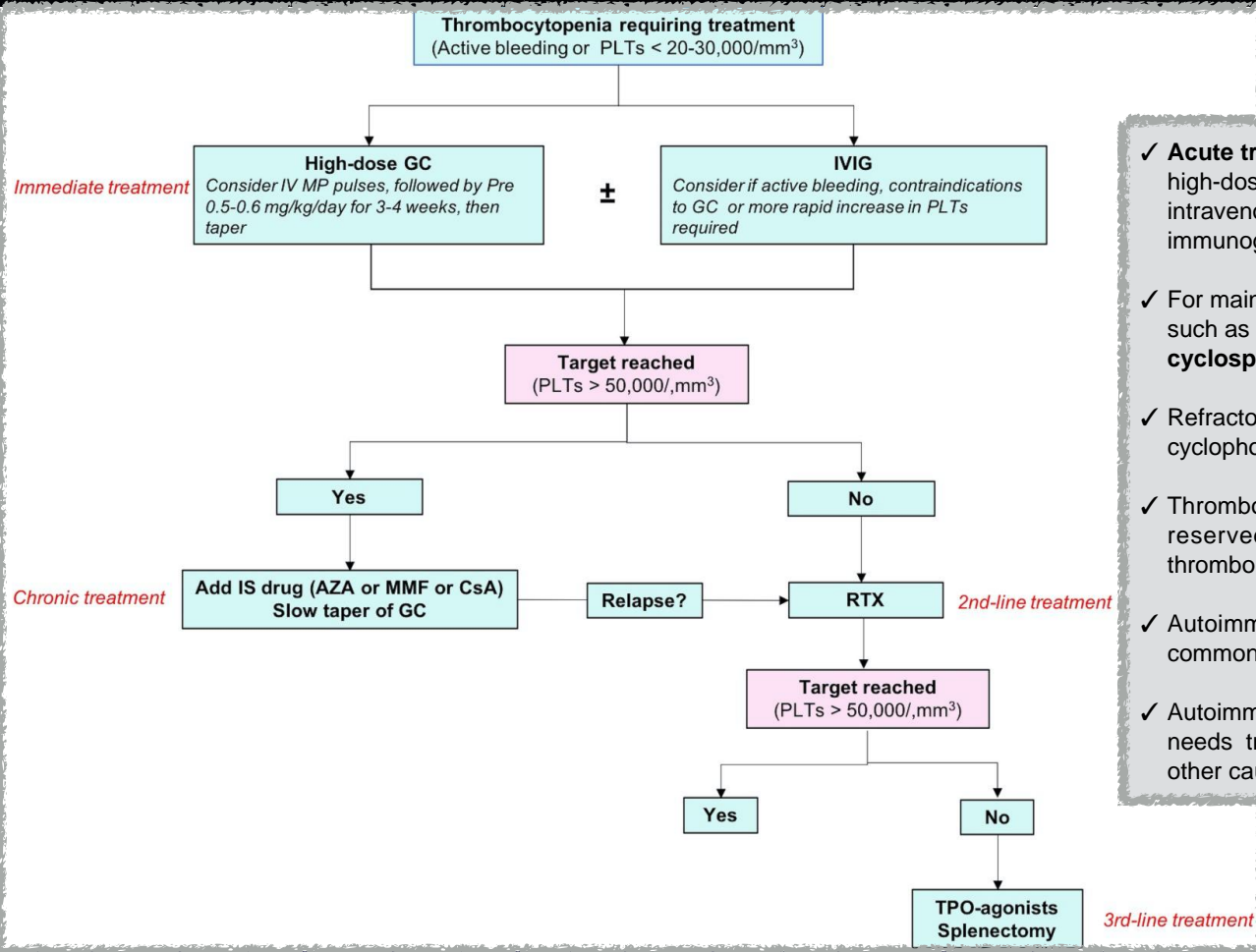
- First-line treatment of skin disease in SLE includes **topical agent (2b)** (glucocorticoids, calcineurin inhibitors) **antimalarials (1a)**(HCQ, quinacrine) systemic glucocorticoids(4).
- In non-responsive cases or cases requiring high dose glucocorticoids, methotrexate(3a), mycophenolate (4), retinoids (4) or **dapsone (4)** can be added.

Προσέγγιση και θεραπεία ΝΨ εκδηλώσεων στον ΣΕΛ

Treatment of SLE-related neuropsychiatric disease includes **glucocorticoids/ immunosuppressive agents (1b)** for manifestations considered to reflect an inflammatory process and **antiplatelet/ anticoagulants (2b)** for atherothrombotic/aPL-related manifestations.



Θεραπεία θρομβοπενίας στο ΣΕΛ



- ✓ **Acute treatment** of lupus thrombocytopenia includes high-dose glucocorticoids (including pulses of intravenous methylprednisolone) and/or intravenous immunoglobulin (4)
- ✓ For maintenance of response, IS/GC-sparing agents such as **mycophenolate**, **azathioprine (2b)** or **cyclosporine (4)** can be used.
- ✓ Refractory cases can be treated with **rituximab (3a)** or cyclophosphamide. (4)
- ✓ Thrombopoietin agonists or splenectomy should be reserved as last options. far less common than thrombocytopenia in SLE;
- ✓ Autoimmune hemolytic anaemia (AHIA) is far less common and its treatment follows the same principles.
- ✓ Autoimmune leucopaenia is common in SLE but rarely needs treatment, work-up is recommended to exclude other causes of leucopaenia (especially drug-induced).

Θεραπεία Νεφρίτιδας του ΣΕΛ

- ✓ Early recognition of signs of renal involvement and when present performance of a diagnostic renal biopsy are essential to ensure optimal outcomes. **(2b)**
- ✓ Mycophenolate **(1a)** or **low-dose IV cyclophosphamide (2a)** are recommended as initial (induction) treatment, as they have the best efficacy/toxicity ratio.
- ✓ In patients at high risk for renal failure (reduced glomerular filtration rate, histologic presence of crescents or fibrinoid necrosis, or tubular atrophy/interstitial fibrosis), **mycophenolate (2b) or high-dose iv cyclophosphamide (1b)** can be used.
- ✓ For maintenance therapy, **mycophenolate** or **azathioprine** should be used. **(1a)**
- ✓ In cases with stable/improved renal function but **incomplete renal response** (persistent proteinuria >1 g/24h after at least one year of immunosuppressive treatment), **repeat biopsy** can distinguish chronic from active kidney lesions **(4)**.
- ✓ Mycophenolate may be combined with low dose of a **calcineurin inhibitor** in *severe nephrotic syndrome (2b)* or incomplete renal response **(4)**, in the absence of uncontrolled hypertension, high chronicity index at kidney biopsy, and/or reduced GFR.

Treatment of specific manifestations

✓Που μας διευκολύνουν

Θεραπευτικοί αλγόριθμοι.

✓Που μας δυσκολεύουν

- 1.Αναγκαιότητα νοσοκομειακής φροντίδας για τη διερεύνηση ειδικών εκδηλώσεων αλλά και τη χρήση ενδοφλέβιων θεραπειών.
- 2.Ενδεδειγμένες θεραπείες εκτός src ένδειξη - αναγκαία η έγκριση των επιτροπών ΕΟΠΠΥ για εκτός ένδειξη φαρμάκων - ηλεκτρονική πλατφόρμα περίπλοκη.
- 3.Belimumab (βιολογικός παράγοντας) εγκεκριμένη θεραπεία και χρήση εντός ενδείξεων (2η ή 3η γραμμή θεραπεία) αλλά χρειάζεται έγκριση από Επιτροπή Υψηλού Κόστους. Αλλά, Simponi 100 mg cost/month 968,01 € και Benlysta sc cost/month 1.040,36 €

Συννοσηρότητες

Antiphospholipid syndrome

- ✓ All patients with SLE should be screened at diagnosis for aPL (1a/A)
- ✓ Patients with SLE with high-risk aPL profile (persistently positive medium/high titres or multiple positivity) may receive primary prophylaxis with antiplatelet agents (2a/C), especially if other atherosclerotic/thrombophilic factors are present, after balancing the bleeding hazard.
- ✓ For secondary prevention (thrombosis, pregnancy complication/loss), the therapeutic approach should be the same as for primary antiphospholipid syndrome (1b/B).

Infectious diseases

- ✓ Patients with SLE should be assessed for *general and disease-related risk factors* for infections, such as advanced age/frailty (–/D), diabetes mellitus (–/D), renal involvement (2b/B), immunosuppressive/biological therapy (1b-2b/B-C) and use of GC (1a/A).
- ✓ General preventative measures (including immunisations) and early recognition and treatment of infection/sepsis are recommended (–/D).

Cardiovascular disease

- ✓ Patients with SLE should undergo regular assessment for *traditional (1b/B-C) and disease-related risk factors* for cardiovascular disease, including persistently active disease (1b/B), increased disease duration (1b/A), medium/high titres of aPL (1b/A),
- ✓ Based on their individual cardiovascular risk profile, patients with SLE may be candidates for preventative strategies as in the general population, including *low-dose aspirin (2b/D) and/or lipid-lowering agents (2b/D)*.

Συμπεράσματα

- **HCQ**: Πιθανόν υψηλότερος κίνδυνος οφθαλμικής τοξικότητας με τις νεότερες τεχνικές – δε συστήνεται πλέον screening μόνο με βυθοσκόπηση – Δόση ≤ 5 mg/kg/ημέρα
- **GC**: Με κάθε τρόπο, προσπάθεια να μειωθεί η καθημερινη δόση κορτιζόνης σε < 7.5 mg/ημέρα (ώσεις IV MP, ανοσοκατασταλτικά)
- **Belimumab**: Ανθεκτική, μετρίως σοβαρή νόσος, κυρίως εξωνεφρική – όχι απαραίτητη η προηγούμενη λήψη ανοσοκατασταλτικών, επιτροπή υψιλού κόστους
- **Rituximab**: Ανθεκτικός, σοβαρός ΣΕΛ (νεφρικός/εξωνεφρικός)
- **Ειδικές οδηγίες για προσβολή συγκεκριμένων συστημάτων**