
Θεραπευτικές εξελίξεις

Αυτοάνοσα Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού

Γ. Γιαννόπουλος
Ρευματολόγος, Δ/ντής ΕΣΥ

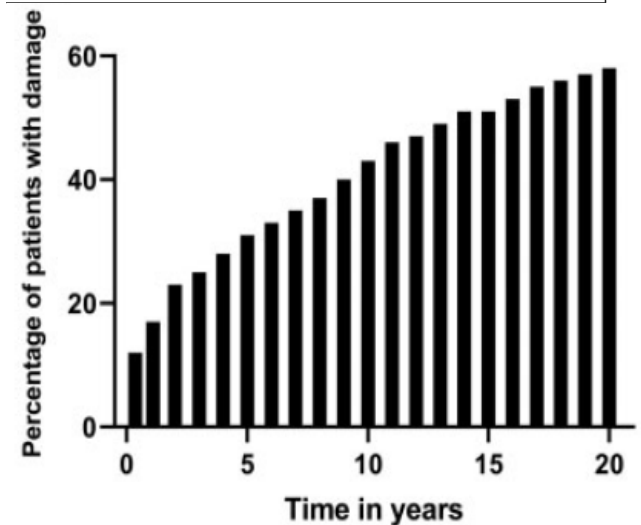
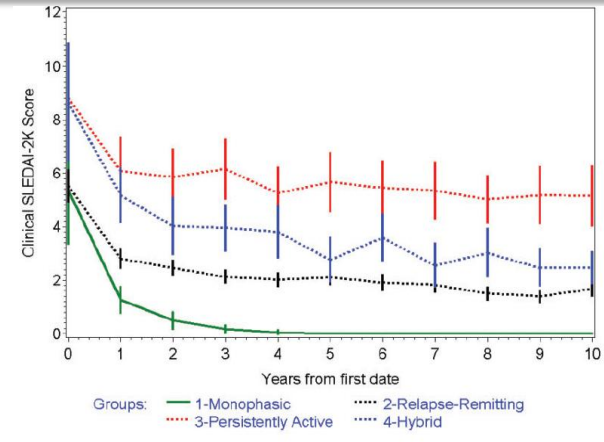


Α. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)

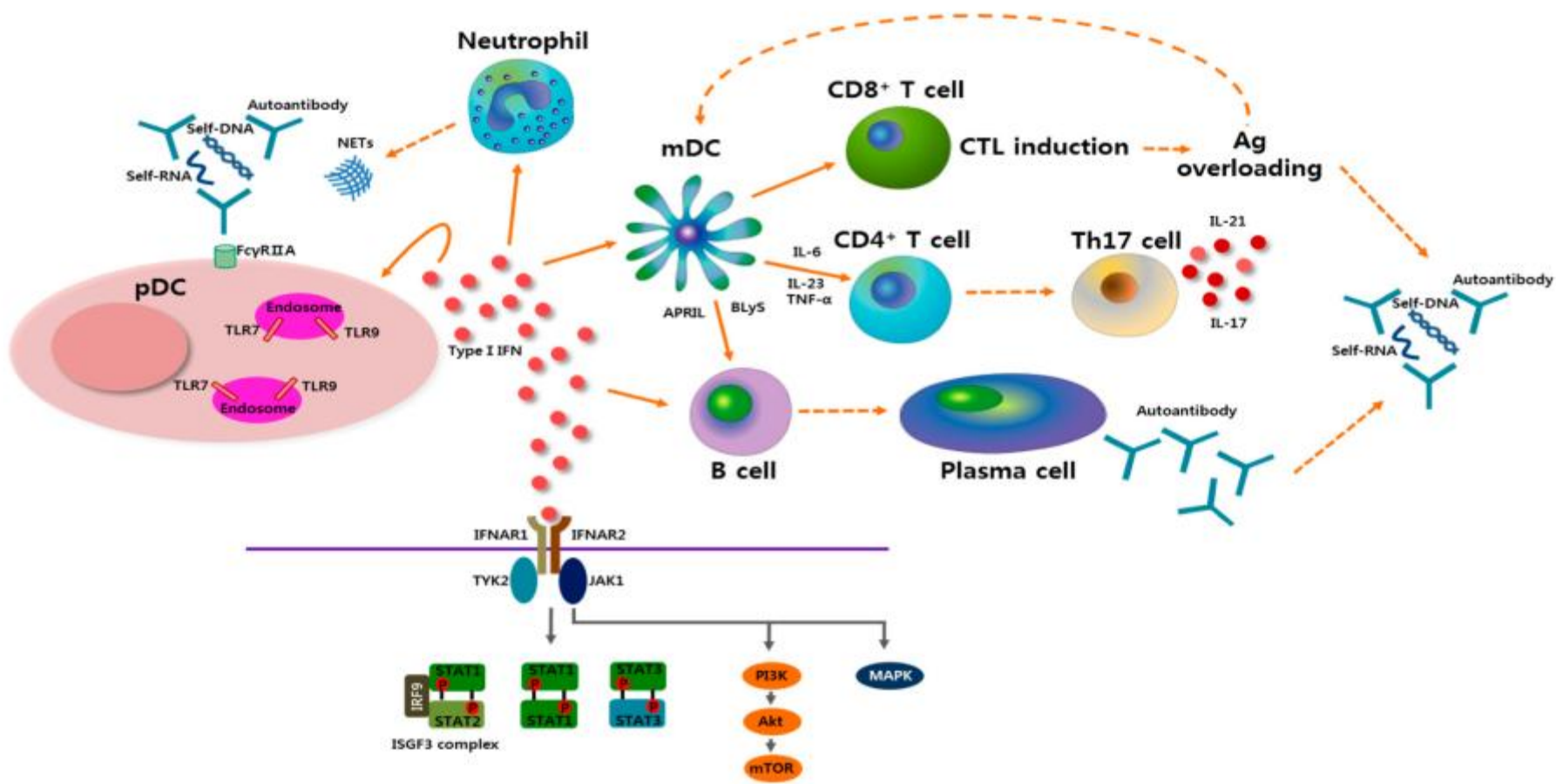
Μακριά από το στόχο της επίτευξης μακροχρόνιων υφέσεων ή χαμηλής δραστηριότητας της νόσου.

Σημαντικό ποσοστό ασθενών με μόνιμες οργανικές βλάβες λόγω των συχνών εξάρσεων, αλλά και λόγω παρενεργειών από την χρόνια χρήση κορτικοειδών....

Piga M, Arnaud L. J Clin Med 2021



Ρόλος – κλειδί της INF-a



Δερματικές εκδηλώσεις ΣΕΛ

(συχνότητα εμφάνισης >70%)



Σημαντικά ποσοστά (>40%) αποτυχίας στις θεραπείες πρώτης γραμμής (HCQ + τοπική αγωγή με στεροειδή ή ανταγωνιστές καλσινευρίνης) , αλλά ...

....και με τις καθιερωμένες θεραπείες «δεύτερης» γραμμής (MTX, MMF – σπανιότερα dapson, lenalidomide)

- Χρονιότητα βλαβών-→ ουλοποίηση / δυσμορφίες.

Cooper E et al.. Int J Rheumatol 2021



Rituximab σε δερματικό ΣΕΛ

(μέτρια αποτελεσματικότητα σε υποξείες / χρόνιες μορφές)

6 μήνες μετά τον 1^ο κύκλο....

Outcome	ACLE	SCLE	CCLE
Clinical Assessment of Response to First Rituximab Cycle			
Complete response	8/23 (35)	2/6 (33)	5/12 (42)
Partial response	10/23 (43)	3/6 (50)	5/12 (42)
Stable disease	3/23 (13)	No observation	2/12 (17)

12 μήνες μετά τον 1^ο κύκλο...

	ACLE	SCLE	CCLE
Complete response	12/21 (57)	2/6 (33)	5/11 (45)
Partial response	2/21 (10)	1/6 (17)	2/11 (18)
Stable disease	No observation	No observation	1/11 (9)

Μετά τον 2^ο κύκλο....

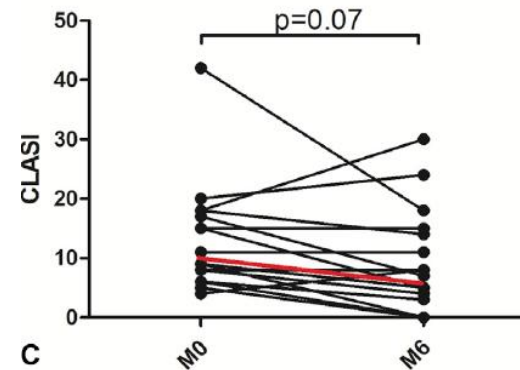
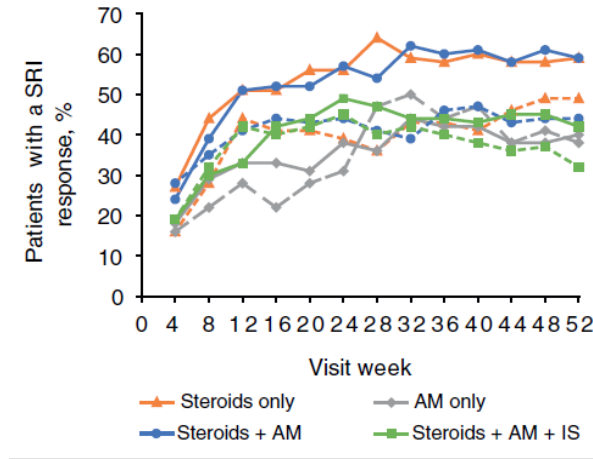
Clinical Assessment of Response After Second Rituximab Cycle			
Complete response	5/8 (63)	1/2 (50)	1/8 (13)
Partial response	1/8 (13)	1/2 (50)	3/8 (38)
Stable disease	2/8 (25)	No observation	4/8 (50)

da Costa RQ et al . JAMA Dermatol 2018

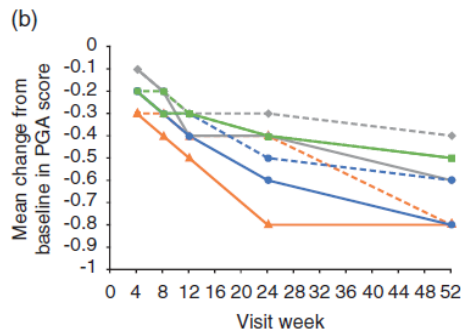


Το Belimumab στις δερματικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ...

(μείωση score ενεργότητας / βαρύτητας βλαβών κατά 67%)



16 ασθενείς με ανθεκτική δερματική νόσο
10/16 ανταπόκριση



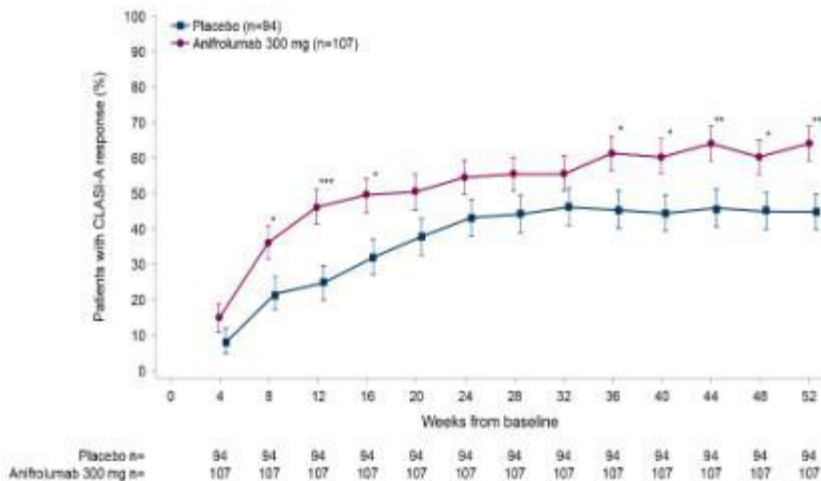
1. Levy R et al. *Lupus* 2021

2. Salle R et al. *J Am Acad Dermatol* 2020

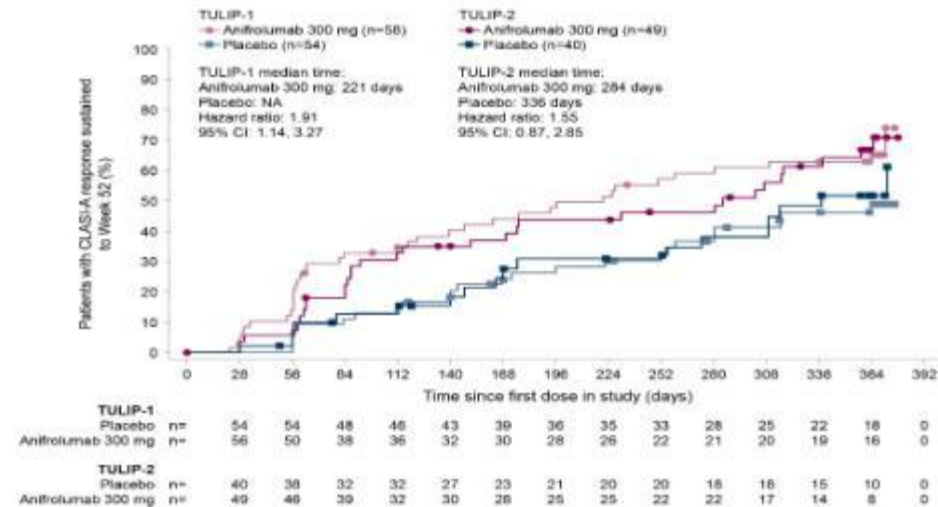


Anifrolumab (mab έναντι του υποδοχέα της INF-α) στις δερματικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ...

Μελέτη φάσης III 52 εβδομάδων σε 360 ασθενείς με ενεργό ΣΕΛ. Σημαντική μείωση του score ενεργότητας / βαρύτητας δερματικών βλαβών (46% vs 25% PLB)



CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CLASI-A, CLASI activity score; n, number of patients in analysis; OCS, oral corticosteroids.
Points are estimates and bars are standard errors. A response is defined as ≥50% reduction in CLASI-A from baseline for patients with baseline CLASI-A ≥10. Responder rates are calculated using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dosage, type I IFN gene signature test result at screening, and study (TULIP-1 and TULIP-2). Nominal P-values are presented. *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001.

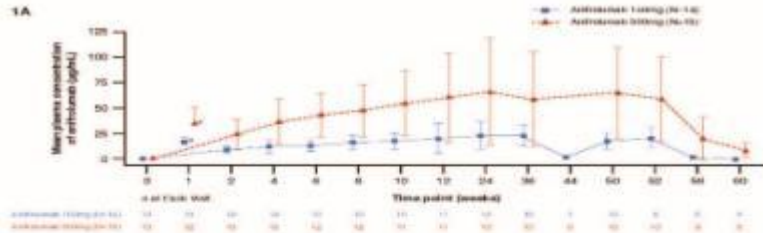


CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CLASI-A, CLASI activity score; n, number of patients in analysis; NA, not available; OCS, oral corticosteroids.
A response is defined as ≥50% reduction in CLASI-A from baseline for patients with baseline CLASI-A ≥10. Hazard ratios and 95% CIs were estimated using a Cox regression model with treatment groups and stratification factors (SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dosage, and type I IFN gene signature test result at screening) as covariates.

Morand E et al. N Engl J Med 2020

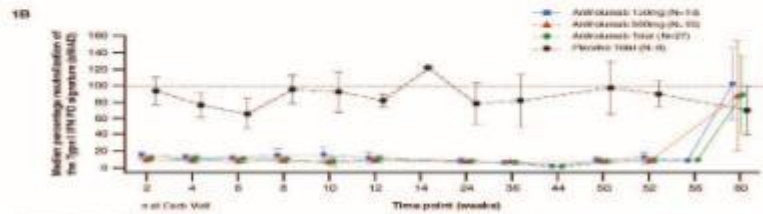


Anifrolumab στον δερματικό ΣΕΛ ...



*Mean plasma concentration of anifrolumab was measured post-dose at Weeks 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60.

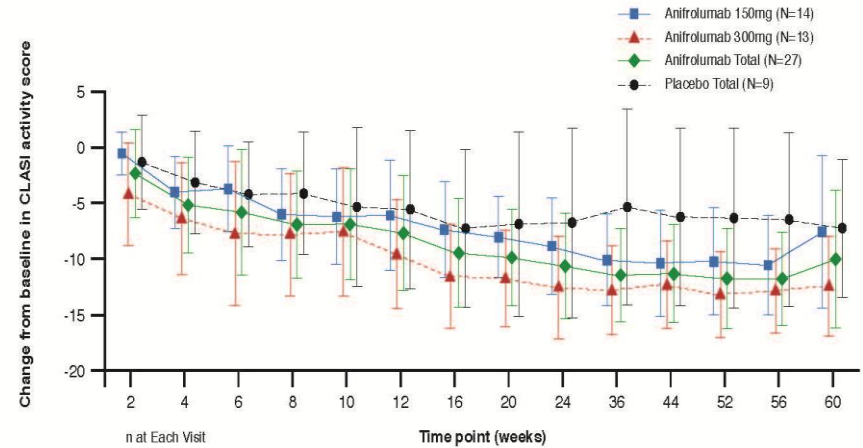
n: Number of patients in treatment group; n: Number of patients at each visit. Number of patients with multiple values above the LLOQ are listed first at each visit. Serum concentrations below LLOQ prior to the first quantifiable concentration are not in scope of LLOQs. Daily concentrations were not mapped to the visit within they were collected in LLOQs, were lost or quantifiable.



n: Number of patients in treatment group; n: Number of patients at each visit.

The precision bars are \pm MAD.

MAD: Median percentage modulation represents the (FAS)- PD signature score at post-dose time points relative to baseline values normalized to 100%. MADs, median absolute deviation; FAS, Fas-related; PD, programmed ligand modulation.



n at Each Visit	2	4	6	8	10	12	16	20	24	36	44	52	56	60
Anifrolumab 150mg (N=14)	12	12	10	11	11	13	11	11	12	11	11	10	9	9
Anifrolumab 300mg (N=13)	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	9
Anifrolumab Total (N=27)	24	24	21	22	22	24	22	22	23	22	22	21	19	18
Placebo Total (N=9)	9	8	9	9	9	9	8	8	8	9	9	9	9	9

N: Number of patients in treatment group; n: Number of patients at each visit.

The precision bars are \pm SD.

CLASI, Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; SD, standard deviation.

...αντιστοίχιση της ανταπόκρισης με την πτώση των επιπέδων της **INF-a** ...



BIIB059 (αντίσωμα για τον ειδικό υποδοχέα της INF-α στα pDCs)
για τις δερματικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ (μελέτη φάσης II)

Primary endpoint	Placebo (33)	50 mg (26)	150 mg(26)	450 mg (48)
% change in CLASI from baseline	-14.49	-38.78	-47.91	-42.48
Mean diff		-24.29	-33.42	-27.99
p value		0.015	<0.001	0.001

Werth VP et al. JAAD 2021



Νευροψυχιατρικός ΣΕΛ (συχνότητα 39-50%)

Επίδραση στην ποιότητα ζωής και την επιβίωση

Δύο υπεύθυνοι μηχανισμοί :

α. Φλεγμονή / αυτοανοσία → αυτοαντισώματα

που διαπερνούν μήνιγγες και BBB

β. Θρόμβωση / ισχαιμία (ΑΦΣ)

Αντίστοιχα και η θεραπευτική προσέγγιση :

α : Στεροειδή, CYC, MMF, AZA

β. Αντιπηκτικά, αντι- αιμοπεταλιακά

(σε συνδυασμό με μη ειδική για ΣΕΛ αγωγή) .

Στόχος : εξάλειψη συμπτωμάτων ή

μη επιδείνωση / υποτροπή

• **Απουσία βιο-δεικτών**

Neuropsychiatric syndromes in SLE as defined by ACR nomenclature

CNS

Acute confusional state
Anxiety disorder
Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease
Cognitive dysfunction
Demyelinating syndrome
Headache
Mood disorder
Movement disorder
Myelopathy
Psychosis
Seizure disorders

Peripheral nervous system

Autonomic neuropathy
Cranial neuropathy
Guillain-Barré syndrome
Mononeuropathy
Myasthenia gravis
Plexopathy
Polyneuropathy

SLE, systemic lupus erythematosus; ACR, American College of Rheumatology.

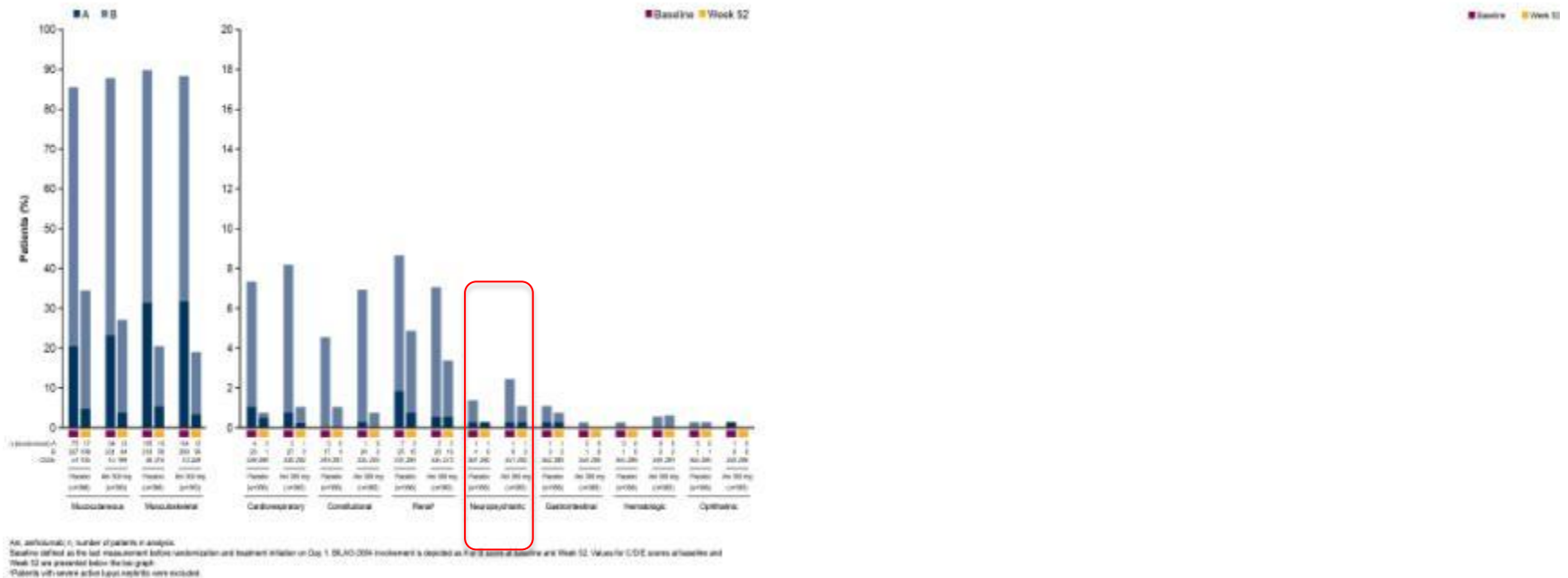
Adapted from American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. *Arthritis Rheum.* 1990;²

Govoni M et al. *Rheumatology* 2020



Anifrolumab σε N/Ψ ΣΕΛ

(σημαντική ανταπόκριση vs PLB, αλλά μικρός αριθμός ασθενών)



Morand E et al. N Engl J Med 2020



Rituximab σε Ν/Ψ ΣΕΛ

NP SLE patients (N)	Pre-treatment active	Post-treatment active	p value
74	50 (BILAG)	11 (BILAG)	<0.0001
	12 (SLEDAI)	2 (SLEDAI)	<0.0001
Mean GCs dose	15 mg	10 mg	0.009

David T et al. Rheumatology 2021



Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες (ΙΦΜ)

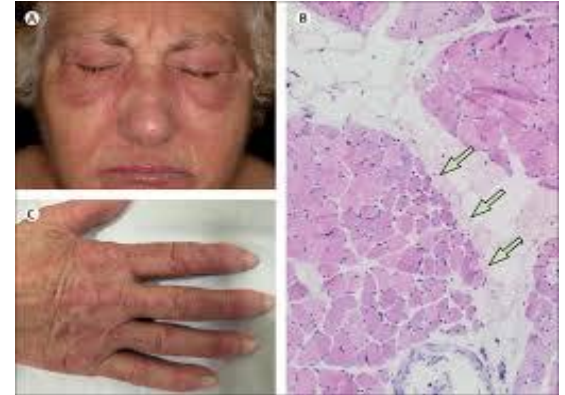
Πολυμυοσίτιδα / Δερματομυοσίτιδα

Θεραπευτική αντιμετώπιση : Στεροειδή, MTX, ανταγωνιστές καλσινευρίνης, MMF- IVIg.

Συχνά επιπλέκονται με **διάμεση πνευμονοπάθεια**.

Σύνδρομο αντι- συνθετασών (anti-Jo-1) :

Μυοσίτιδα, αρθρίτιδα, Raynaud, «χέρια μηχανικού», διάμεση πνευμονοπάθεια.



Glaubitz S et al. J Ther Adv Musculoskel Dis 2020



Rituximab σε διάμεση πνευμονοπάθεια ΙΦΜ

Αναδρομική μελέτη σε 12 ασθενείς: Βελτίωση λειτουργικών δοκιμασιών και ακτινολογικού score
(Korsten P et al. Front Med 2021)

Table 1: Comparison of pre and post RTX pulmonary function test measurements, CT scan score at 0 and 6 months, and prednisone dose(mg/d) with individual values and % change.

	FEV1%	FVC%	TLC%	DLCO%	CT Score	Prednisone Dose
Average Pre-RTX	55.3	55.6	42.3	39.8	171.9	19mg
Average Post-RTX	62.3	62.6	63.5	45.9	162.7	12mg
Subjects Stable or Improved	9/10 (90%)	7/10 (70%)	4/5 (80%)	3/8 (38%)	5/6 (83%)	7/8 (88%)
Average Individual Δ	15%	12%	13%	-6%	-8%	-37%
Subject / Follow-up	FEV1% (% Δ)	FVC% (% Δ)	TLC% (% Δ)	DLCO% (% Δ)	CT Score (% Δ)	Prednisone Dose (mg)
Subject 1	94	95	.	87	117.5	5
6 months	97 (+3%)	95 (0%)	80	96 (+10%)	117.5 (0%)	5
Subject 2	61	65	62	40	125.1	20
12 months	72 (+18%)	76 (+17%)	74 (+19%)	56 (+40%)	138.3 (+11%)	10
Subject 3	37	41	.	40	.	30
6 months	39 (+5%)	39 (-5%)	.	26 (-35%)	.	2.5
Subject 4	54	63	53	36	237.4	40
6 months	56 (+4%)	59 (-6%)	51 (-4%)	26 (-28%)	216.6 (-9%)	30
Subject 5	56	50	40	39	192.4	15
12 months	63 (+13%)	56 (+12%)	49 (+23%)	37 (-5%)	192.4 (0%)	5
Subject 6	47	44	43	39	223.2	20
12 months	43 (-9%)	42 (-5%)	.	28 (-28%)	186.6 (-16%)	40
Subject 7	48	47	.	.	181.6	20
12 months	86 (+79%)	88 (+87%)	71	56	124.85 (-31%)	10
Subject 8	50	45	.	.	250	20
12 months*	54 (+8%)	49 (+9%)
Subject 9	53	58	74	50	139.15	5
6 months	53 (0%)	58 (0%)	86 (+16%)	52 (+4%)	.	5
Subject 10	53	48	45	27	158.7	15
3 months	55 (+4%)	51 (+6%)	49 (+9%)	26 (-4%)	.	.

*baseline PFT data on subject 8 obtained after RTX administration

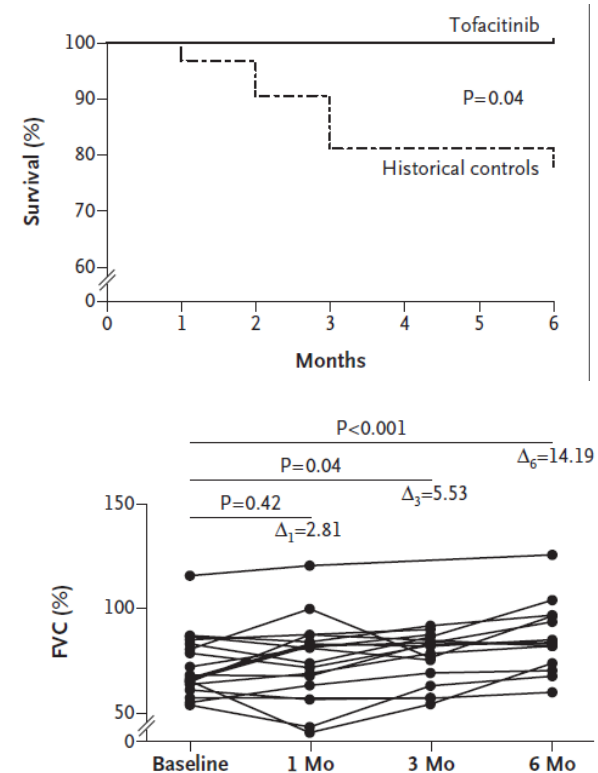


Tofacitinib (JAK inh) σε ΙΦΜ

- Αποτελεσματικό σε ανθεκτικές περιπτώσεις μυϊκής και δερματικής νόσου (Ανοικτή μελέτη 12 εβδ. – 10 ασθενείς)¹
- Αποτελεσματικότητα στην διάμεση νόσο των πνευμόνων (βελτίωση επιβίωσης και λειτουργικών δοκιμασιών) (Ανοικτή μελέτη 6 μηνών -18 ασθενείς. Σύγκριση με την ιστορική ομάδα 32 ασθενών)²

1. Palik J et al. *Arthritis Rheumatol* 2020

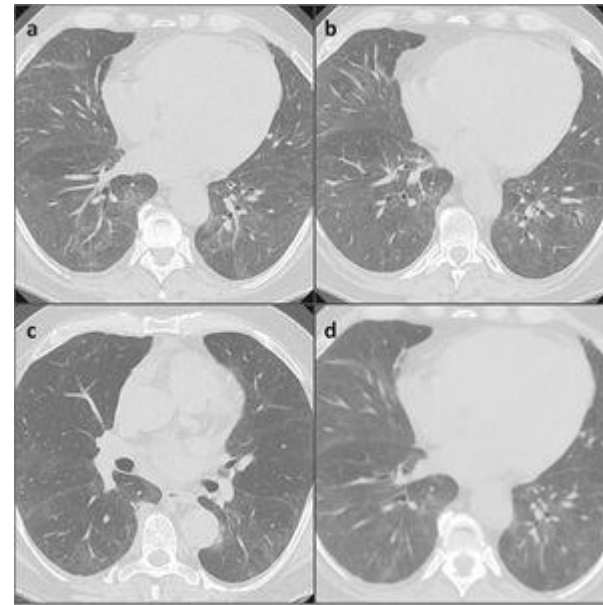
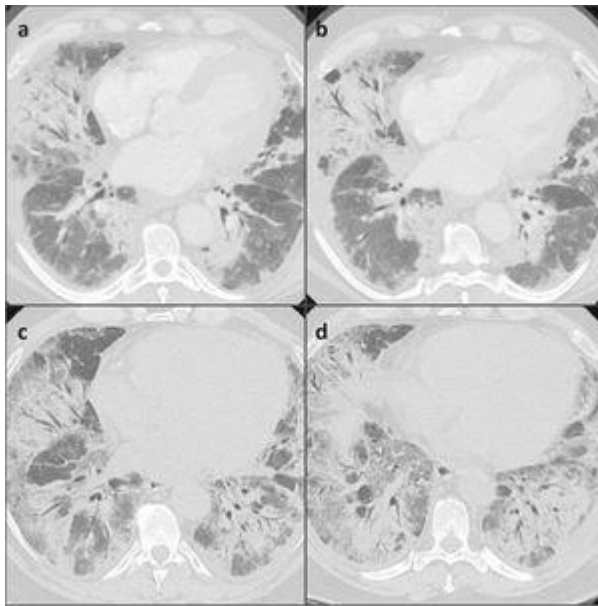
2. Chen Z et al. *N Engl J Med* 2019



RITUXIMAB σε Sjogren's ILD

Απουσία RCTs χωριστά για αυτή την ομάδα ασθενών.

Συνήθως αναδρομικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών.

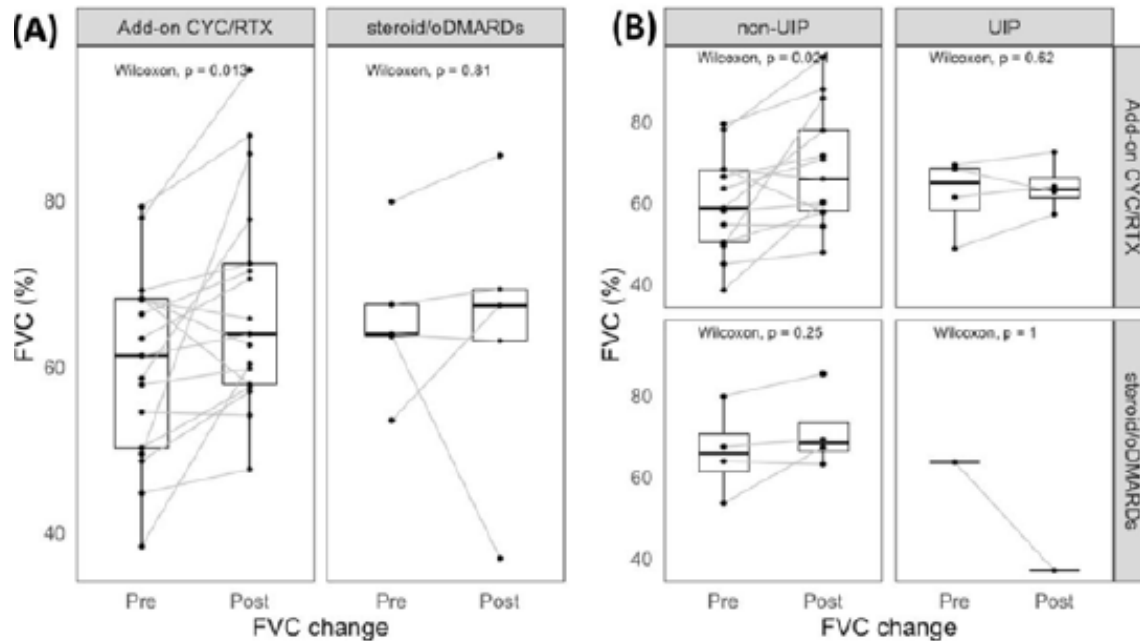


Klinowski G et al. Pulmonology 2021



RTX σε Sjogren's ILD (συνέχεια)

Αναδρομική μελέτη διάρκειας 10 μηνών με 22 ασθενείς- RTX ή CYC vs AZA (+HCQ)



FVC: 61,3% → 65,5%

Lan TY et al. Ann Rheum Dis 2021

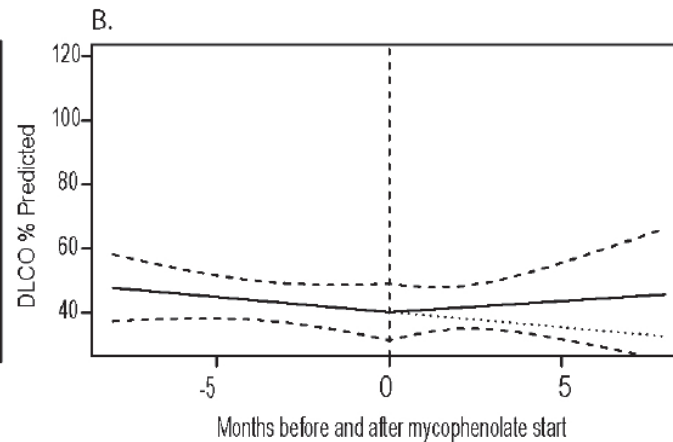
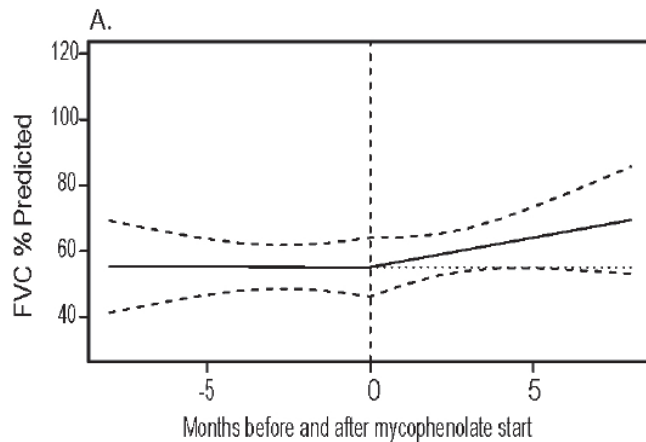


MMF σε Sjogren's ILD

Αναδρομική μελέτη με 19 ασθενείς

Σημαντική βελτίωση των PFTs (vs AZA)

	AZA			MMF		
	Before IS	After IS	P value	Before IS	After IS	P value
FVC%						
Mean	71.9	75.7	0.46	54.9	60.5	0.34
Slope Change	1.5 ± 11.4	4.3 ± 7.6	0.13	-9.8 ± 11.7	2.1 ± 7.7	0.02
DLCO%						
Mean	47.3	28.7	0.17	45.2	41.6	0.59
Slope Change	0	-0.3 ± 4.5	0.96	-3.8 ± 3.7	-1.3 ± 3.2	0.01



Amlani B et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2020



Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος για την διάμεση πνευμονοπάθεια του σ. Sjogren (expert consensus panel)

Θεραπεία πρώτης γραμμής: MMF

Θεραπεία δεύτερης γραμμής: RTX ή CYC

± Γλυκοκορτικοειδή σε μέτριες δόσεις

± Nintedanib (αντι-ινωτικός παράγοντας)

Lee AS et al. Chest 2021



Σας ευχαριστώ για την
προσοχή σας!

