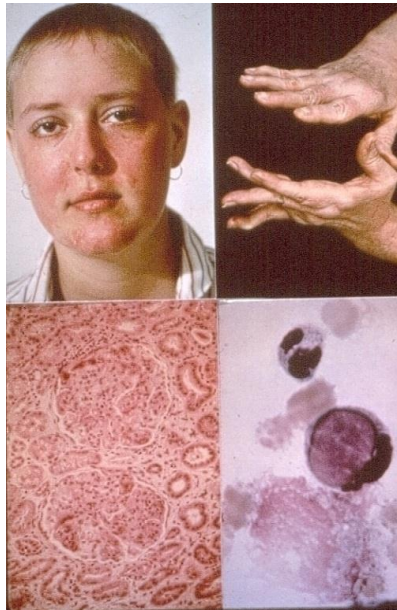
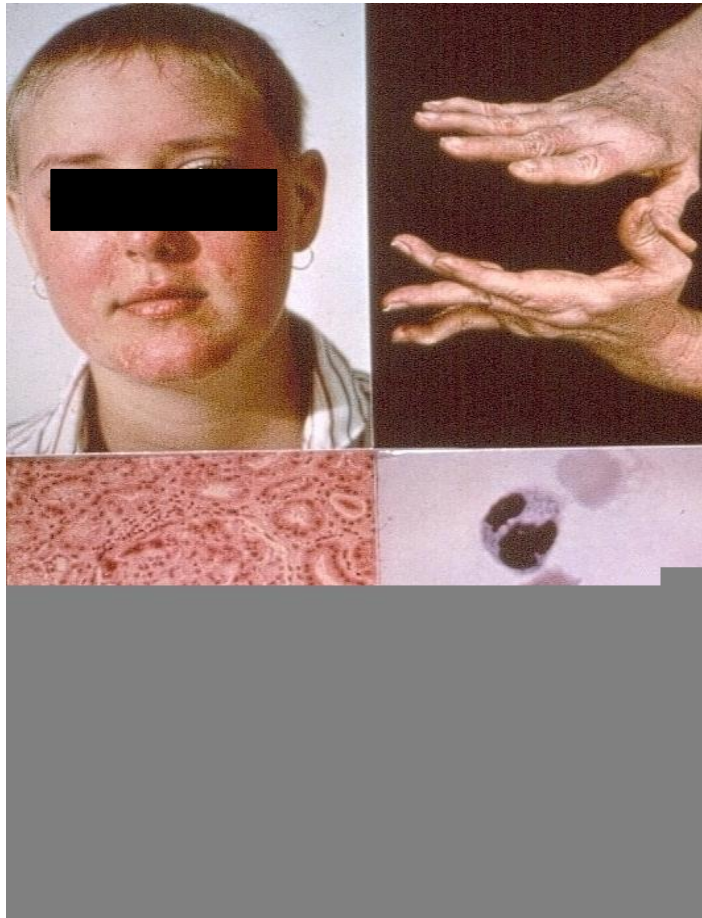


# Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος: Μια νόσος για όλες τις ειδικότητες



Δημήτριος Τ Μπούμπας  
Παθολόγος - Ρευματολόγος

**Ο ΣΕΛ είναι το πιο τυπικό και χαρακτηριστικό συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα**



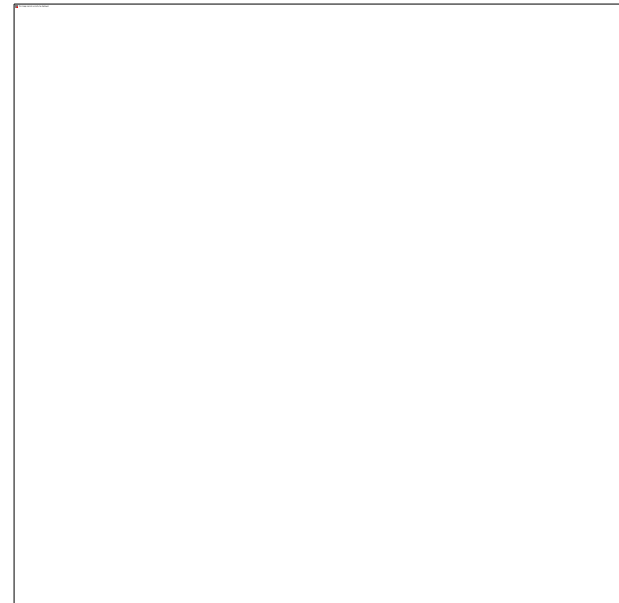
## Περίπτωση - Γυναίκα 47 ετών

- Μαρτιος 2010. Εισαγωγή με σπασμους. Αρνητικός έλεγχος
- Ιουλιος 2012.Υψηλός πυρετός μη υφιόμενος μετα 1 εβδομαδα . Κεφαλαλγία και αυχενική δυσκαμψία στο τέλος της εβδομάδος
- ΟΝΠ: άσηπτη λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα.
- Ο πυρετός επιμένει και εμφανίζεται βυθιότητα και βραδυψυχισμός/σύγχυση.
- Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Αντιική θεραπεία
- Επιδείνωση και εστιακά νευρολογικά. Πυραμιδική συνδρομή. Απεικόνιση

# Απεικόνιση

➤ Αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια  
δεξιά, έσω κάψα

➤ Ισχαιμία δεξιάς μέσης εγκεφαλικής  
αρτηρίας (τελικών κλάδων-  
φακοειδοραβδωτών αρτηριών δεξιά)



Στένωση δεξιάς μέσης εγκεφαλικής  
αρτηρίας με κομβολογιοειδή  
απεικόνιση

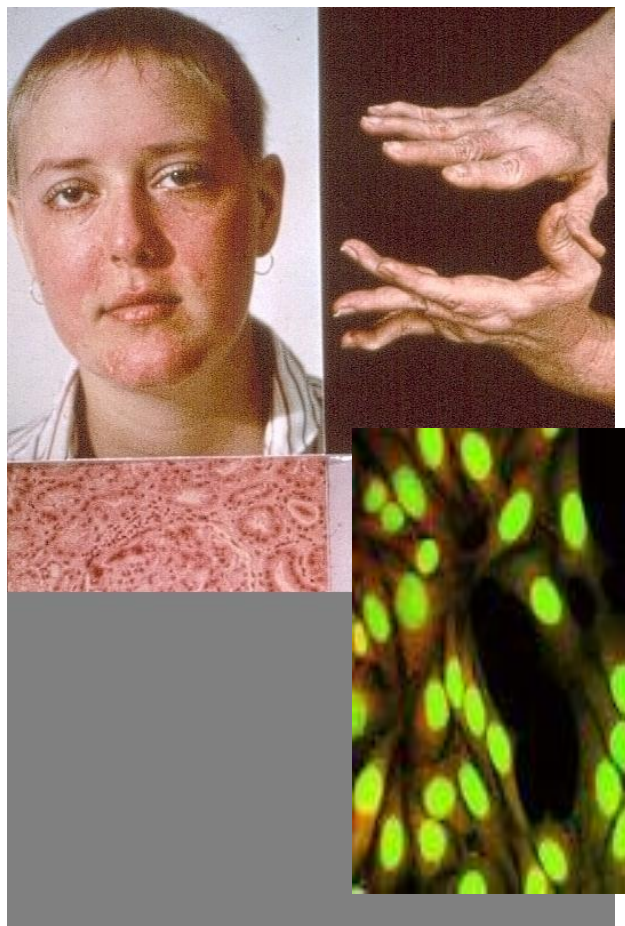


Αρνητικός ορολογικός έλεγχος για ιούς και αυτοάνοσα. Κλινική εξέταση αρθριτιδα, ερυθρημα χρυσαλιδος. Διάγνωση ΣΕΛ.

Ο λύκος είναι η **πρότυπη συστηματική, αυτοάνοση νόσος** προσβάλλοντας **κυρίως νεαρές γυναίκες** της αναπαραγωγικής ηλικίας **με ποικιλόμορφη εμφάνιση και βαρύτητα**

**Κλινικά  
+  
Ανοσολογικά  
(αυτοαντισώματα)**

ANA,  
ENA (α-DNA, Sm, RNP, SSA/B)  
α-PL



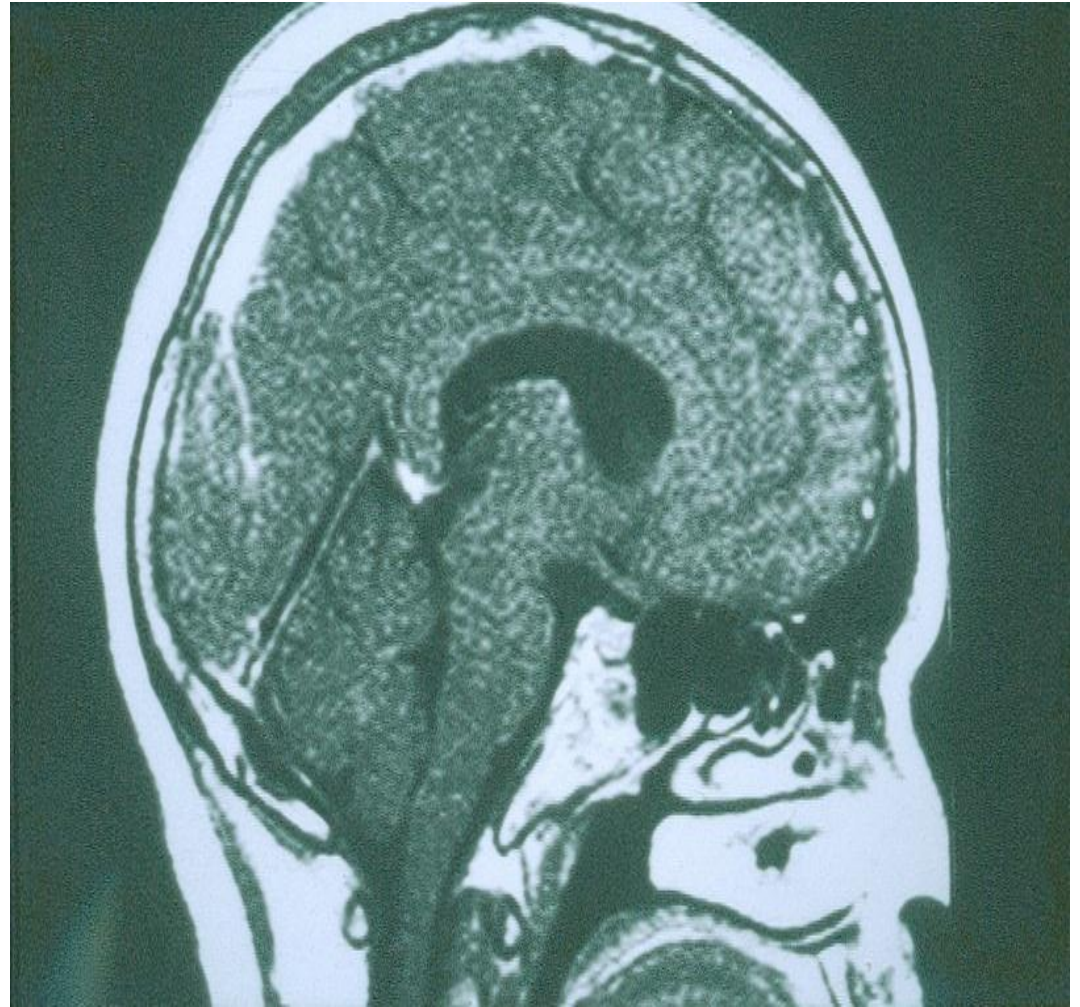
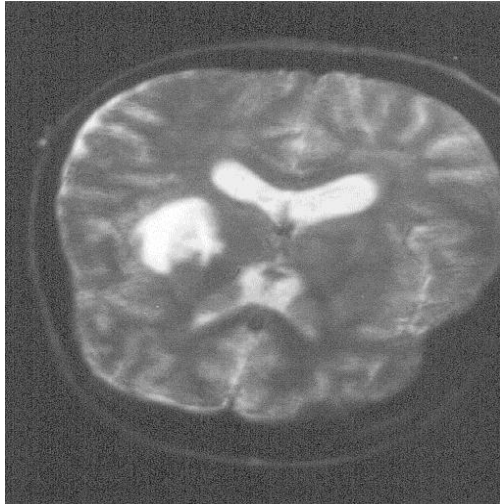
Κριτήρια ACR

Διαφοροποίηση  
από άλλα συναφή  
νοσήματα

4 /11 κριτήρια  
όχι απαραίτητη η  
συνύπαρξη σε  
μία δεδομένη  
στιγμή

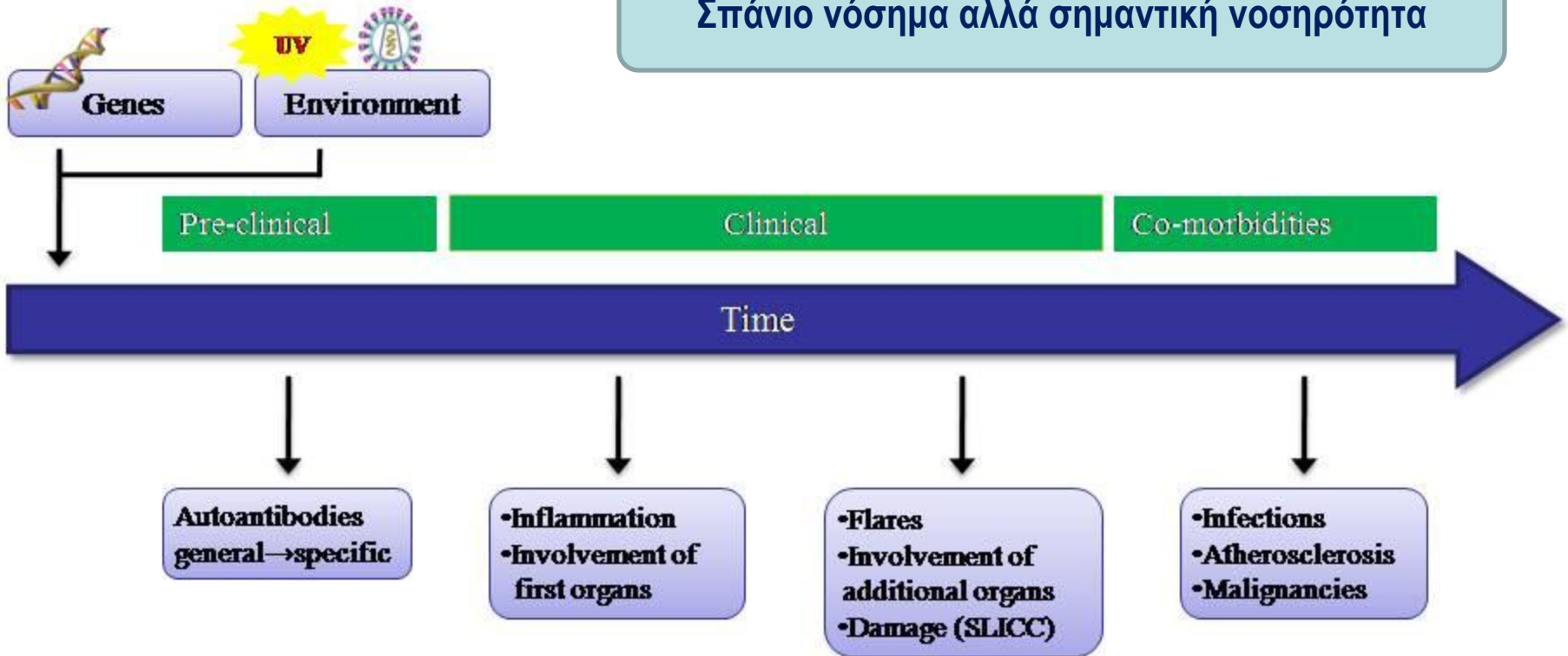
Εξάνθημα, έλκη στόματος, αρθρίτιδες, λευκο/θρομβοπενίες, αιμολυτική αναιμία  
Θρομβώσεις, αποβολές, ορογονίτιδες, νεφρίτιδα, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις,  
πυρετός, Raynaud

Τα δύο πρόσωπα του λύκου  
Φλεγμονή και θρόμβωση (a-PL)



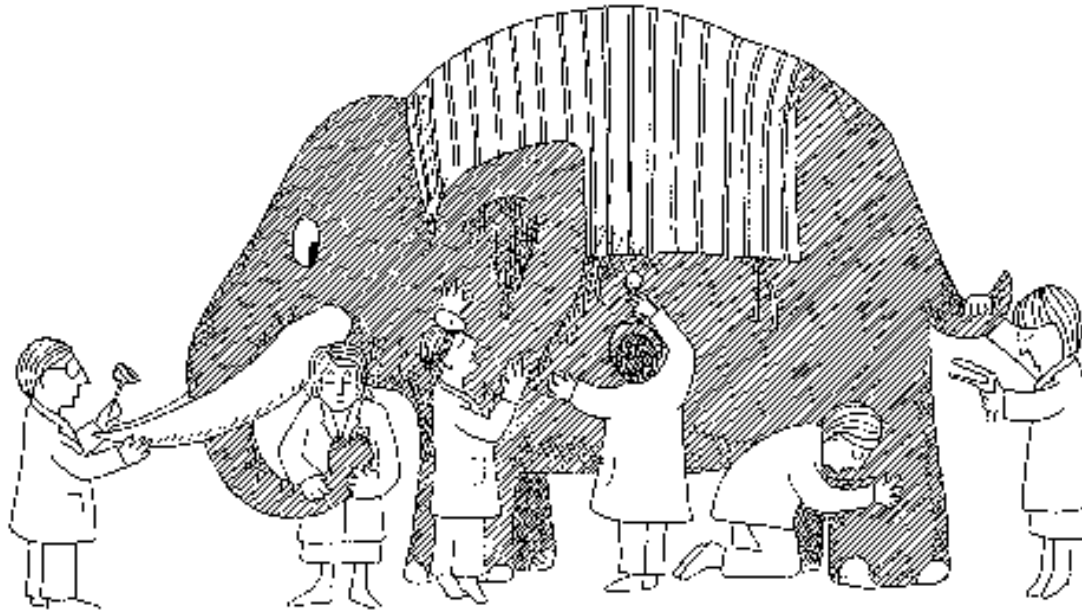
Επιπολασμός: 8 στους 10.000. Νεαρές γυναίκες ( 9;1). Μακρόχρονη πορεία. ...

Σπάνιο νόσημα αλλά σημαντική νοσηρότητα



General: SSA, SSB  
Specific: Sm, RNP  
Dominance of ab vs proteins  
with RNA or DNA

# Τα πολλαπλά προσωπεία του ΣΕΛ



**Ο νευρολόγος** βλέπει την επιληψία, τη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και το εγκεφαλικό.

**Ο δερματολόγος** τα εξανθήματα του δισκοειδή λυκου και της χρυσαλιδας.

**Ο πνευμονολογος** τις πλευριτιδες και ο καρδιολογος τις περικαρδίτιδες.

**Ο αιματολόγος** τις πενίες, τη λεμφαδενοπαθεια και τη σπληνομεγαλία.

**Ο ρευματολόγος** την αρθριτιδα και το Raynaud και **ο παθολόγος** το πυρετό.

**Ο νεφρολόγος** τη νεφρίτιδα ενω **ο γυναικολόγος** τις αυτόματες αποβολές.



# Ο ΣΕΛ στη καθημερινή κλινική πράξη

- Ασθενείς με **μη γνωστό ΣΕΛ** που επισκέπτονται τους ιατρούς με ποικίλες αιτιάσεις

*- Πότε να τον σκέπτομαι?*

- Ασθενείς με **γνωστό ΣΕΛ** που επισκέπτονται μη ρευματολόγους με ποικίλες αιτιάσεις

*- Σχετίζεται το πρόβλημα με το ΣΕΛ?*

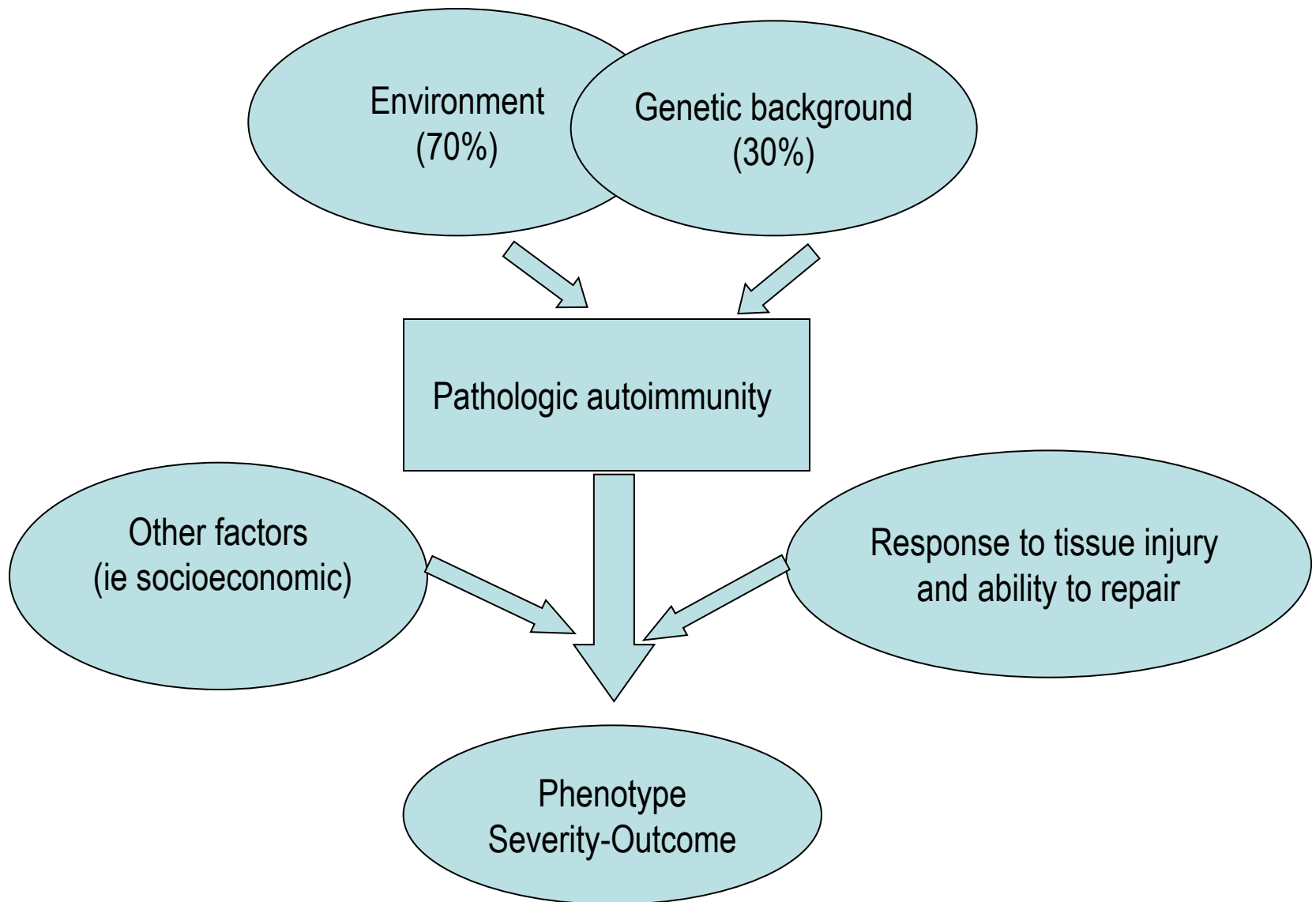
*- Εξοικείωση με το νόσημα και τα φάρμακα*

# Ερωτήματα



- Που οφείλεται?
- Τι είναι (και τι δεν είναι) λύκος?
- Πότε να το σκέπτομαι? Είναι εύκολη η διάγνωση?
- Πόσο αποτελεσματικές είναι οι θεραπείες?
- Τι επιφυλάσσει το μέλλον?

# Που οφείλεται? Πολύπαραγοντικό νόσημα



## Η πολυπλοκότητα της φλεγμονώδους αντίδρασης

nature

Vol 437|13 October 2005|doi:10.1038/nature03985

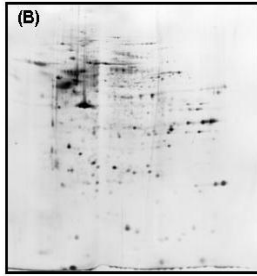
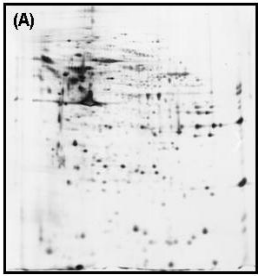
LETTERS

---

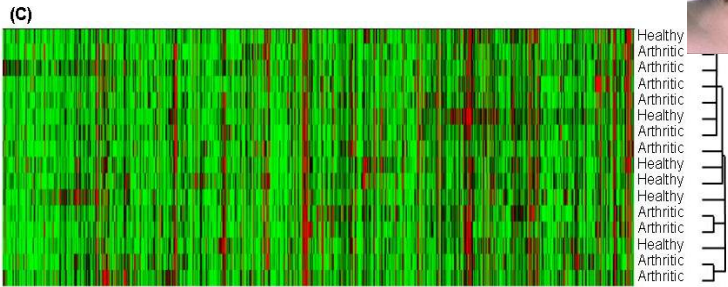
### **A network-based analysis of systemic inflammation in humans**

4 υγιείς εθελοντές- iv endotoxin και ανάλυση λευκών αιμοσφαιρίων

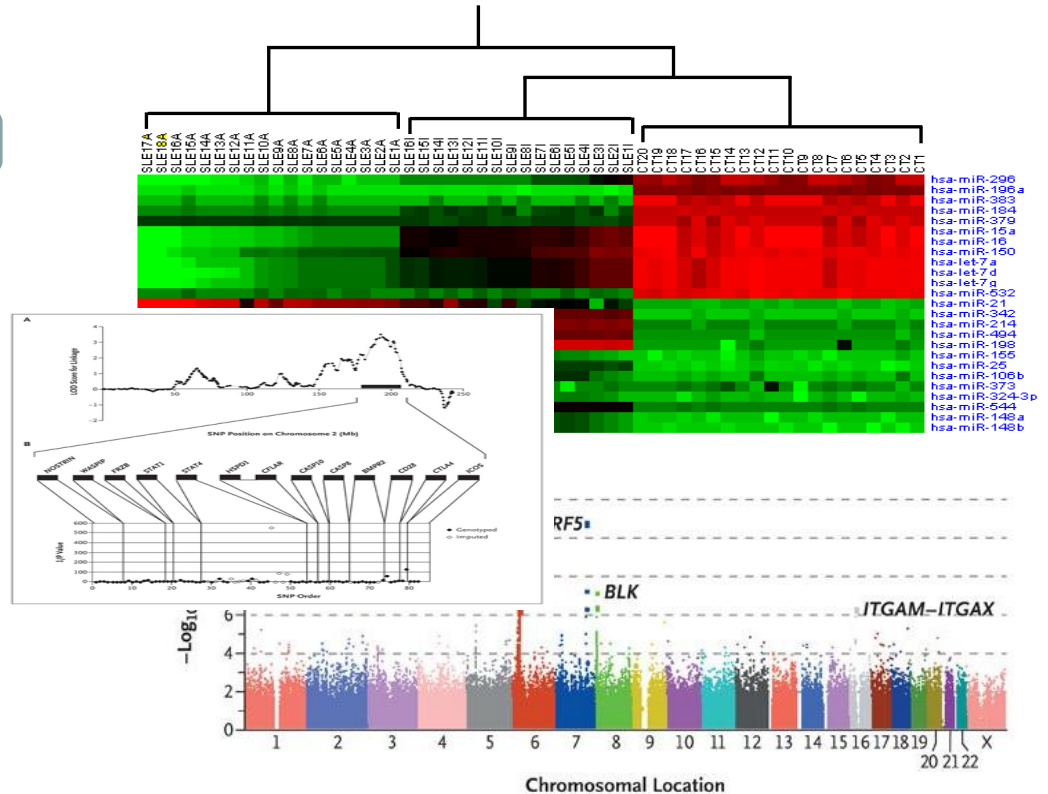
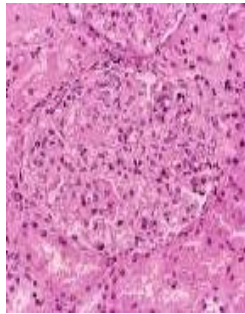
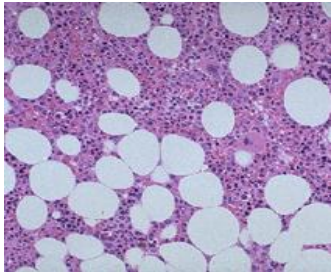
Prototypical inflammatory cell 292 genes, red up, blue down-regulation



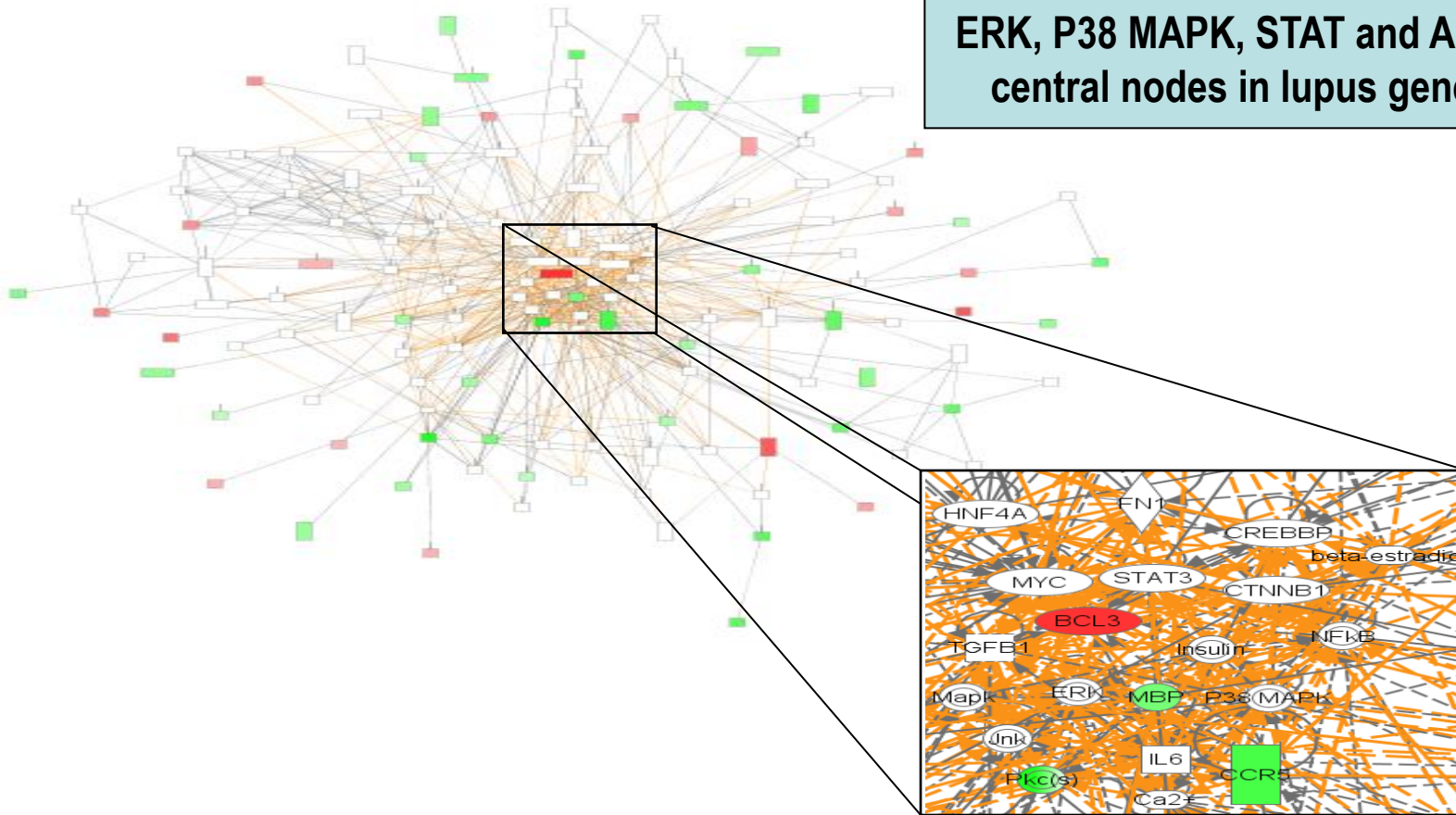
High throughput technologies-omics  
 Transcriptomics, proteomics  
 DNA arrays, miRNA and genome-scans  
 RNA and DNA sequencing



Περιφ. αιμα, μυελος, ιστοι, ουρα



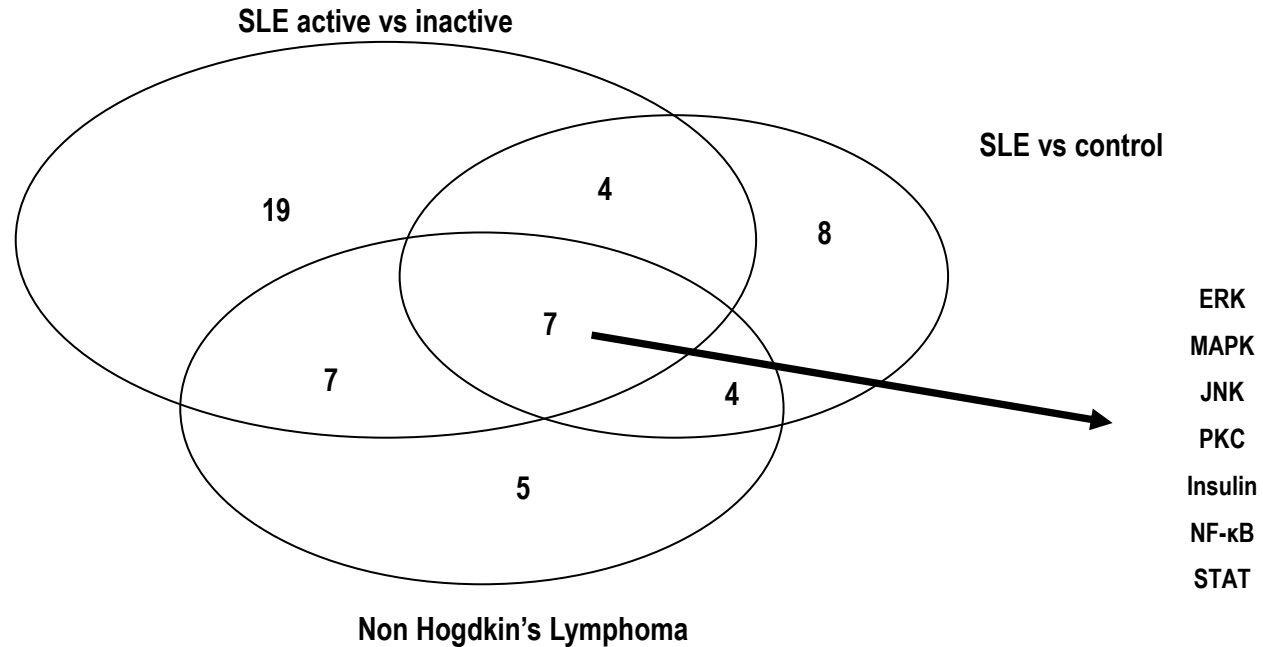
**ERK, P38 MAPK, STAT and AKT proteins,  
central nodes in lupus gene networks**



- Central Nodes**
- BCL3
- Beta-Estradiol
- Ca2+
- CCR5
- CREBBP
- ERK
- FN1
- HNF4A
- IL6
- Insulin
- JNK
- MAPK
- MBP
- MYC
- NFKB
- P38 MAPK
- PKC
- STAT3
- TGFB1

**Gene Network Analysis Reveals Activation of Multiple Kinase Pathways**

Using a literature-curated gene data set for Non Hodgkin's lymphoma we compared the similarity between lupus and Non Hodgkin's lymphoma gene networks and identified common central nodes.



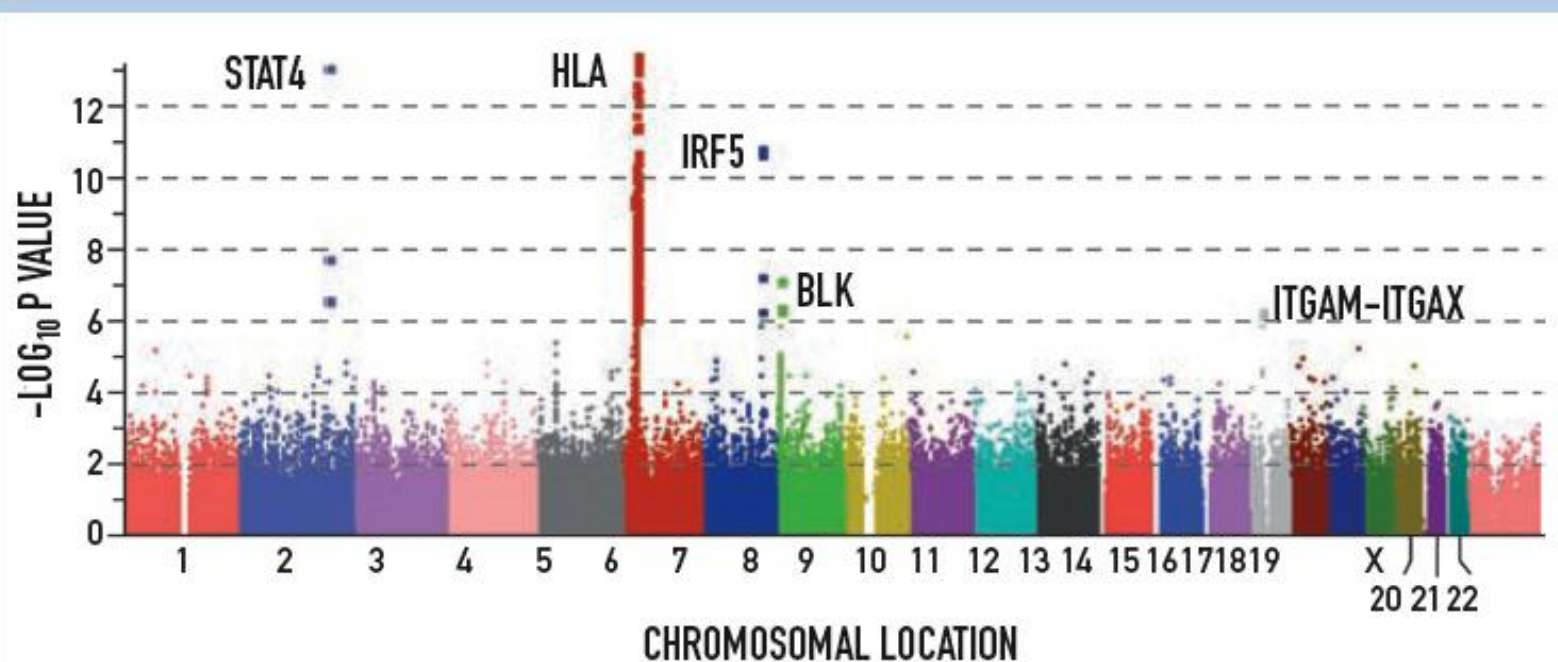
Normal vs SLE  
Active SLE vs inactive  
SLE vs Non-Hodgkin lymphoma



## Σημαντική γενετική προδιάθεση

Siblings of SLE patients are approximately 30 times more likely to develop SLE (Ls).  
Ls is higher in SLE compared with psoriasis and RA (5–10)

Figure 1: Results of a genome-wide association study involving 1,311 SLE cases and 3,340 control individuals of European ancestry.<sup>2</sup>



## Γονίδια στο ΣΕΛ: 3 ομάδες

### ανοσιακή αντιδραση,-λειτουργία ενδοθηλιου -ανταποκριση ιστων στη βλαβη

**Table 1.** New and Confirmed Genetic Variants Conferring a Significant Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Two Genomewide Association Studies.\*

Gene	Genome Location	Proposed Function
HLA†	6p21.33	Presentation of antigen
HLA‡	6p21.32	Presentation of antigen
ITGAM‡	16p11.2	Adhesion of leukocytes to endothelial cells
IRF5‡	7q32.1	Production of interferon- $\alpha$
KIAA1542†	11p15.5	Linkage disequilibrium with <i>IRF7</i> ; production of type I interferon
PXK†	3p14.3	Unknown effect of serine–threonine kinase
PTPN22†	1p13	Inhibition of lymphocyte activation
FCGR2A†	1q23	Clearance of immune complexes
STAT4‡	2q32	Modulation of the production of cytokines in T cells and natural killer cells; activation of response of macrophages to interferon- $\alpha$
BLK§	8p23.1	Activation of B cells

# Κοινα γονίδια με αλλα αυτοάνοσα

Table 1 Genetic loci with confirmed associations with human autoimmune disorders

Gene	Location	Function	Diseases <sup>4</sup>
<b>Intracellular signaling molecules and receptors</b>			
<i>PTPN22</i>	1p13.3	TCR and BCR signaling and other?	RA, SLE, AITD, T1D
<i>BANK1</i>	4q22	B cell activation/BCR signaling	SLE
<i>TNFAIP3</i>	6q23	Ubiquitin editing enzyme; inhibitor of TNFR signaling/NF-κB pathway	RA, SLE, CD
<i>BLK</i>	8p23	B cell activation	SLE
<i>PTPN2</i>	8p11.3	Negative regulator of T cell activation	CD, T1D
<i>TRAF1</i>	9q33	Regulates TNFR signaling/NF-κB pathway	RA
<b>Intracellular pattern-recognition receptors</b>			
<i>IFIH1</i>	2q24	Receptor for viral dsRNA	T1D, GD
<i>NOD2/ CARD15</i>	16q12	Intracellular receptor for bacteria, signals via NF-κB	CD
<b>Transcription factors</b>			
<i>REL</i>	2p13	Member of NF-κB	RA
<i>STAT4</i>	2q32.2	Regulates IFN-γ pathway	RA, SLE
<i>IRF5</i>	7q32	Regulates type 1 IFN pathway	SLE
<i>NKX2-3</i>	10q24.2	Regulates development of intestinal and secondary lymphoid organs and B and T cell homing	CD
<b>Cytokines and cytokine receptors</b>			
<i>IL2/IL21</i>	4q26	T cell regulation	T1D, RA, Celiac disease
<i>IL23R</i>	1p31.1	Th17 homeostasis	PSA, PSO, CD, AS
<i>IL7RA</i>	5p13	Memory T cell homeostasis	MS
<i>IL2RA</i>	10p15.1	T cell/Treg homeostasis	MS, T1D, GD
<i>IL12B</i>	15q31.1	Development of T cell subsets, Th1 and Th17	PSO, CD
<b>Membrane receptors and costimulatory molecules</b>			
<i>CTLA4</i>	2q33	T cell costimulation inhibitory	T1D, RA
<i>ITGAM</i>	16p11.2	Immune complex clearance/leukocyte adhesion	SLE
<i>CD40</i>	20q12	B/T cell costimulation	RA
		Production of IgM, TNF-α, IL-2 via NF-κB pathway	
<b>Autophagy related</b>			
<i>ATG16L1</i>	2q37.1	Autophagy	CD
<i>IRGM</i>	5q33.1	Autophagy	CD
<b>Enzymes</b>			
<i>ARTS1</i>	5q15	Peptide trimming for MHC I	AS
<i>PADI4</i>	1p36.13	Enzymatic peptide citrullination	RA
<b>Autoantigens</b>			
<i>INS</i>	11p15.5	Target autoantigen	T1D
<i>TSHR</i>	14q31	Target autoantigen	AITD

Intracellular signaling  
and receptors

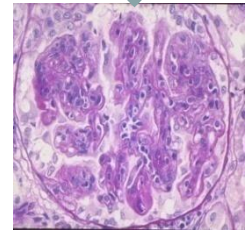
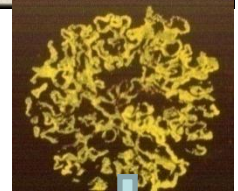
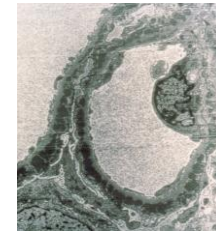
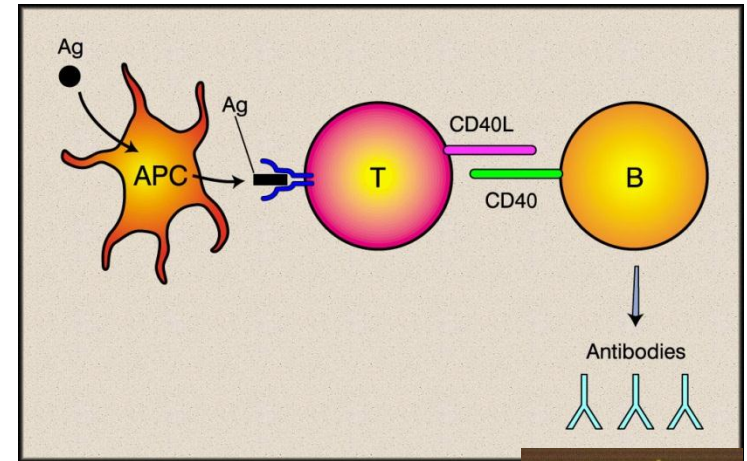
Intracellular pattern  
recognition receptors

Cytokines and receptors

Autophagy related

# Η παθογένεια του ΣΕΛ στη πρώτη δεκαετία του 21<sup>ου</sup> αιώνα

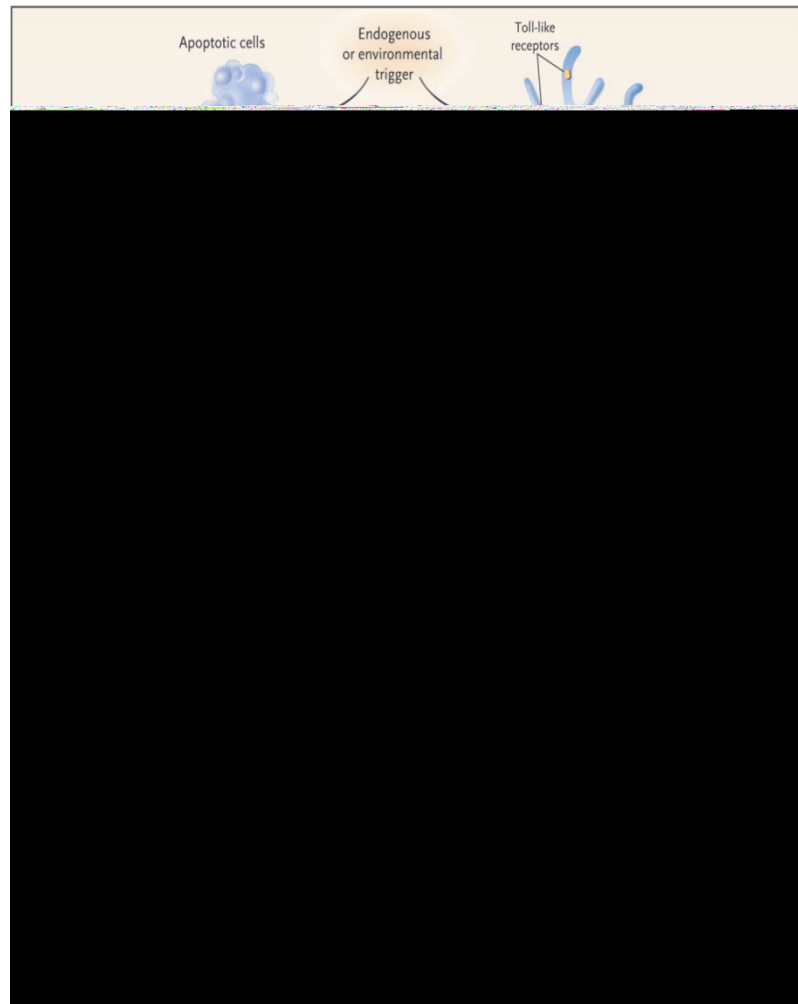
- Antigen-driven, T-cell dependent production of auto-antibodies. Known antigens (histonic proteins)
- Cytokines: IL-10. IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  play a role in the pathogenesis
- Co-stimulation-T cell help: Role of co-stimulatory molecules: CD40/CD40L, CD28/B7/CTLA4
- Formation of immune complexes and activation of the complement resulting in tissue injury
- Cytotoxicity-direct auto(ab)-mediated injury



*The role of innate immunity limited at complement and IFN $\alpha$ . TLRs and dendritic cells were not in our vocabulary. Genes?*

# Η παθογένεια του ΣΕΛ στη 2η δεκαετία του 21<sup>ου</sup> αιώνα

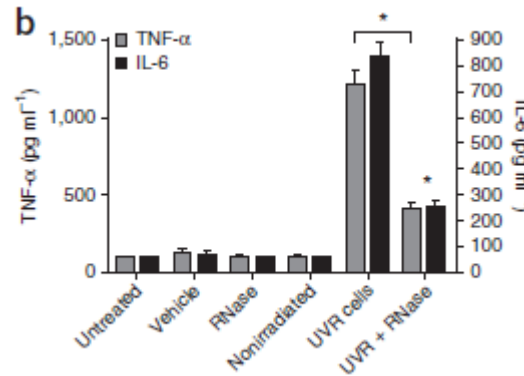
- **Apoptotic material** is a source of autoantigens and molecules with adjuvant / cytokine-inducer activity (IFN $\alpha$ )
- **Nucleic acids** linked to apoptosis are recognized by the **innate immune system** via **sophisticated sensors (TLRs, NLRs)** and facilitated by danger signals
- **Pre-clinical phase of the disease. Prevention strategies?**
- **New growth-survival factors for autoreactive B cells: TRL- agonists, Blys, April**



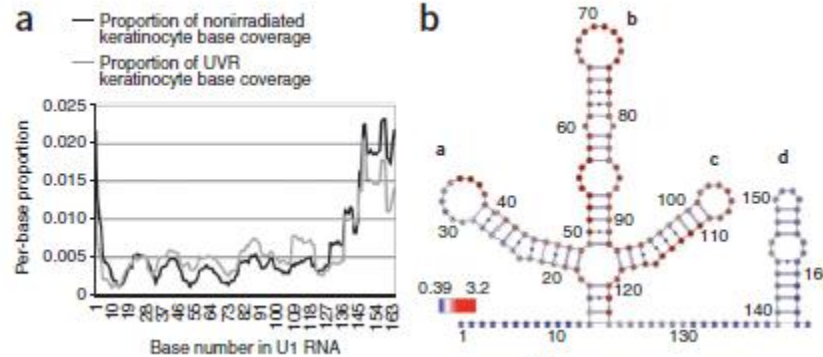
# The evolving pathogenesis of SLE

- *Genetics, functional genetics, epigenetics, **gene-environment interactions***
  - Known genes account for only 30% of the genetic risk. Epigenetics (methylation and acetylation-identical discordant twin methylation patterns differs)
  - Microbiome
- *Apoptosis, NETosis, autophagy :*
  - Source of autoantigens and alarmins/adjuvants
- *Innate immunity:*
  - TLRs ( 3, 7 and 9), neutrophils, antimicrobial peptides, alarmins, NETs, IFN $\alpha$
- *Adaptive immunity: DCs, B and T lymphocytes, IL-21, IL-17*

# Η παθογενεια της φωτοευασθησίας: Η UV ακτινοβολία τροποποιεί το RNA που αναγνωρίζεται απο υποδοχεις της μη ειδικης ανοσίας ( TLR 3)



**Figure 1** RNA from UVB-irradiated keratinocytes induces the production of inflammatory cytokines. (a) Quantitative



**Figure 2** UVB damage to U1 RNA generates products that induce the production of TNF-α and IL-6. (a) Base-read frequency

Ultraviolet radiation damages self noncoding RNA and is detected by TLR3

**Figure 3** UVB damage to U1 RNA induces inflammatory cytokine release by activating TLR3.



# Outline: Evolving concepts in ...

- Pathogenesis
- **Natural history and disease burden**
- Diagnostic challenges –New criteria
- Biomarkers and risk stratification
- General principles of management
- Evidence-based recommendations
- New therapies
- Management of life-threatening lupus



## EXTENDED REPORT

# Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany

D Huscher, S Merkesdal, K Thiele, H Zeidler, M Schneider, A Zink, for the German Collaborative Arthritis Centres\*



**Methods:** Data of outpatients, aged 18–65, with rheumatoid arthritis (n=4351), ankylosing spondylitis (n=827), PsA (n=908) or SLE (n=844), who were enrolled in the national database of the German collaborative arthritis centres in 2002, were analysed. Data on healthcare consumption, out-of-pocket expenses and productivity losses were derived from doctors and patients. For the calculation of indirect costs, the human capital approach (HCA) and the friction cost approach (FCA) were applied.

**Results:** Mean direct costs amounted to €4737 a year in rheumatoid arthritis, €3676 in ankylosing spondylitis, €3156 in PsA and €3191 in SLE. By using the HCA, total costs were calculated at €15 637 in rheumatoid arthritis, €13 513 in ankylosing spondylitis, €11 075 in PsA and €14 411 in SLE, whereas with the FCA the numbers were €7899, €7204, €5570 and €6518, respectively. Costs increased with disease duration and were strongly dependent on functional status. In patients with the highest disability (<50% of full function), the total costs on applying the HCA were €34 915 in rheumatoid arthritis, €29 647 in ankylosing spondylitis, €37 440 in PsA and €32 296 in SLE.

**Average direct cost for SLE 3191 Euros, total 14.441,  
for more disabled patients 32.296**

# Outline: Evolving concepts in ...

- Pathogenesis
- Natural history and disease burden
- **Diagnostic challenges –New criteria**
- Biomarkers and risk stratification
- General principles of management
- Evidence-based recommendations
- New therapies
- Management of life-threatening lupus

# Πώς εμφανίζεται συνήθως ο λύκος;

- Αίσθημα κακουχίας/αδυναμίας
- Δέκατική κίνηση-πυρετός
- Αρθραλγίες –αρθρίτιδα
- Χαρακτηριστικά εξανθήματα
- Φωτοευαισθησία
- Φαινόμενο Raynaud
- «Πενίες»
- Ορογονίτιδες



# Συμπτώματα και ευρήματα στον ΣΕΛ

Σύμπτωμα	% στην έναρξη	% αργότερα
• <b>Κόπωση</b>	<b>50</b>	<b>80</b>
• <b>Πυρετός</b>	<b>35</b>	<b>60</b>
• Ανορεξία/απώλεια βάρους	21	55
• <b>Αρθρίτιδα/αρθραλγίες</b>	<b>65</b>	<b>90</b>
• <b>Δερματικές βλάβες</b>	<b>70</b>	<b>85</b>
• <b>Νεφρίτιδα</b>	<b>30</b>	<b>50</b>
• <b>Ορογονίτιδα</b>	<b>20</b>	<b>40</b>
• <b>Λεμφαδενοπάθεια</b>	<b>10</b>	<b>30</b>
• Επιληψία	1	5
• Ψύχωση	0.1	5
• Σπασμοί	0.1	5

# Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

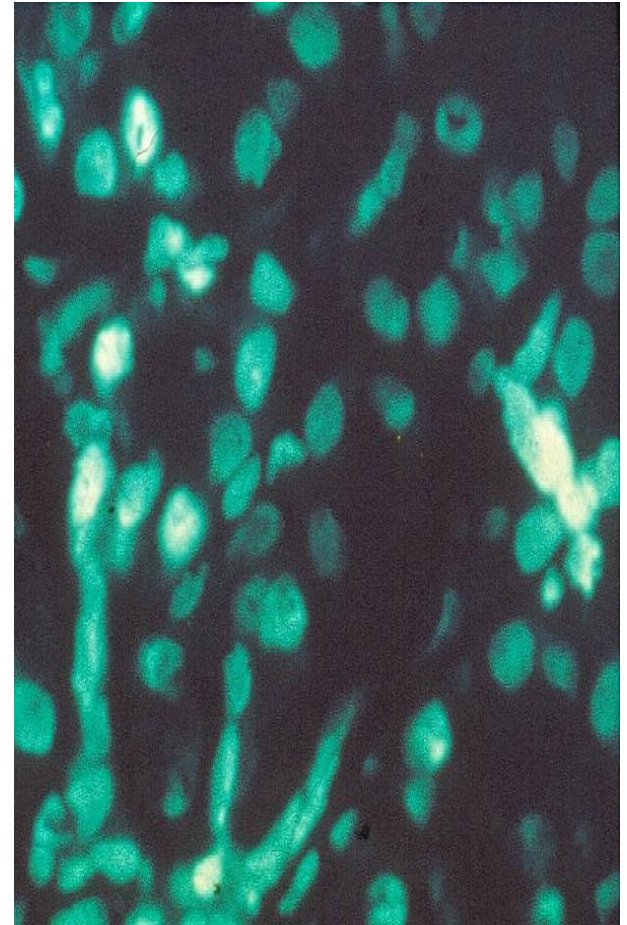
## Θρομβώσεις και υποτροπιάζουσες αποβολές

- Περίπου 30% ανθρώπων με ΣΕΛ έχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
- Λιγότερο από 20% έχουν το σύνδρομο.
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (θετικά τουλάχιστον 2 φορές) και θρόμβωση ή αποβολές.
- Προσοχή στη χρήση αντισυλληπτικών φαρμάκων και στη λοχειία (θρόμβωση).



# Ανοσολογικές εξετάσεις στο ΣΕΛ

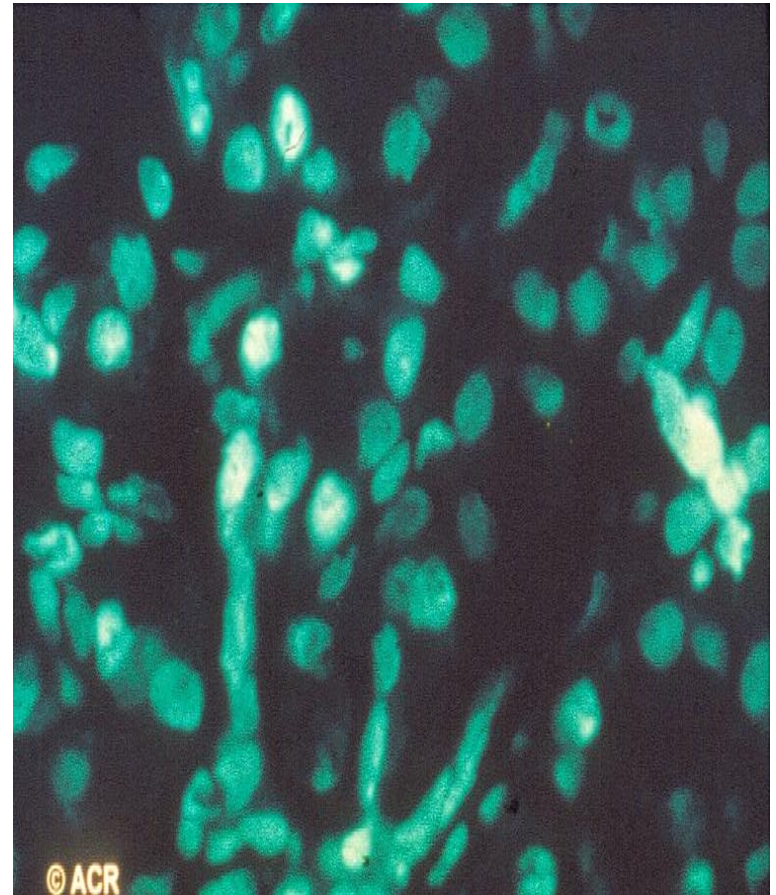
- Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA):
  - ο τίτλος (συγκέντρωση ) σημαντικός
- ENA:
  - anti DNA, anti-SM, anti RNP, anti-SSA, anti-SSB, αντισώματα κατά καρδιολιπίνης
- Αντισώματα κατά καρδιολιπίνης (φωσφολιπιδίων), b2GPI, LAC
  - επιβεβαίωση σε 3 μηνες
  - συσχέτιση, ερμηνεία



**Τα ANA και τα ENA δεν επαναλαμβάνονται!**

# Αντιπυρηνικά Αντισώματα

- 2-7% του υγιούς πληθυσμού έχουν αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) αλλά σε χαμηλό τίτλο.
- Μικρό ποσοστό μόνο αναπτύσσουν αυτοάνοσο νόσημα
- Προσοχή σε νεαρες γυναίκες-πιθανή αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- **Αξιολόγηση:** Σημασία έχει ο τίτλος τους ( τουλάχιστον 1: 320 και η πιθανότητα της νοσου



# Παράδειγμα με τυπική εικόνα και θετικά ANA (LR =5)

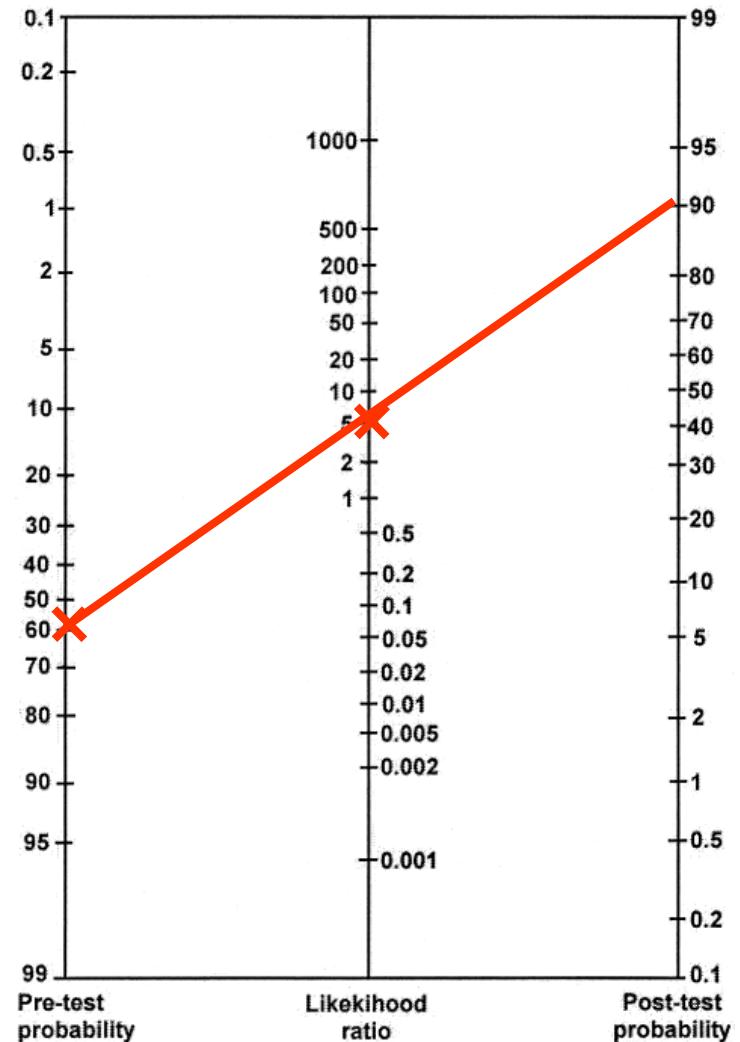
- ♀ 33 yo with
  - arthritis
  - oral ulcers
  - malar rash

**ANA**

Pre-test probability = 60 %

Positive likelihood ratio =  $\frac{0.99}{1 - 0.8} = 5$

Post - test probability = 90 %





# Τυπική εικόνα και περισσότερο ειδική δοκιμασία –αντι-DNA (LR =19)

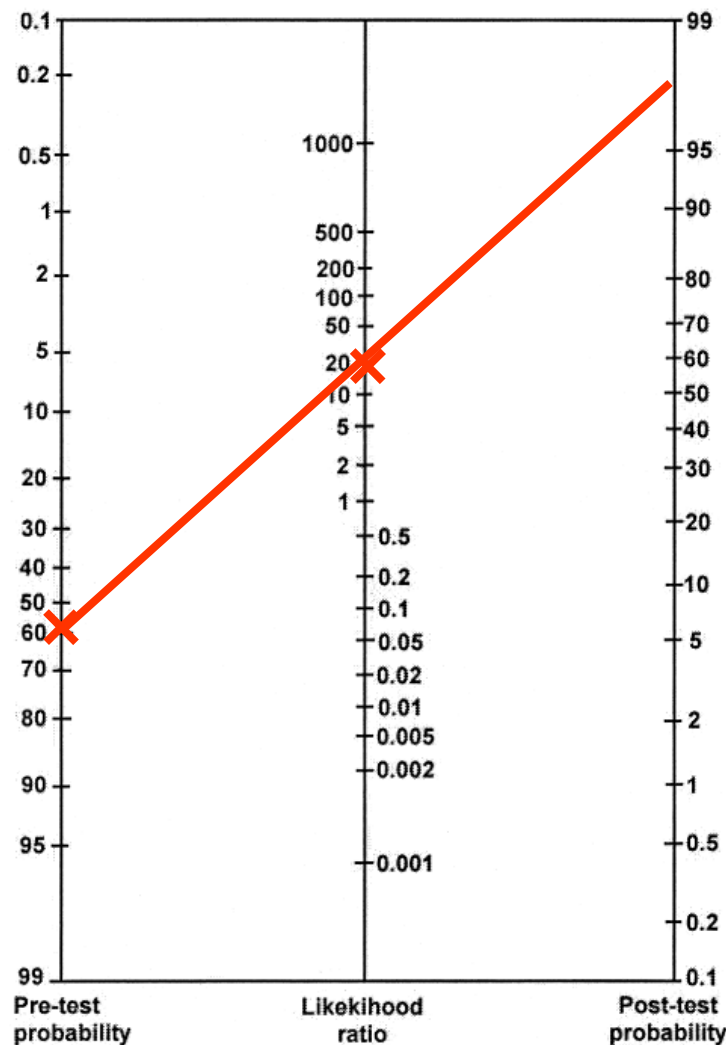
- ♀ 33 yo with
  - arthritis
  - oral ulcers
  - malar rash

**Anti-dsDNA**

Pre-test probability = 60 %

Positive likelihood ratio =  $\frac{0.57}{1 - 0.97} = 19$

Post - test probability = 97 %



# Χαμηλή πιθανότητα και μη ειδική δοκιμασία (ANA)

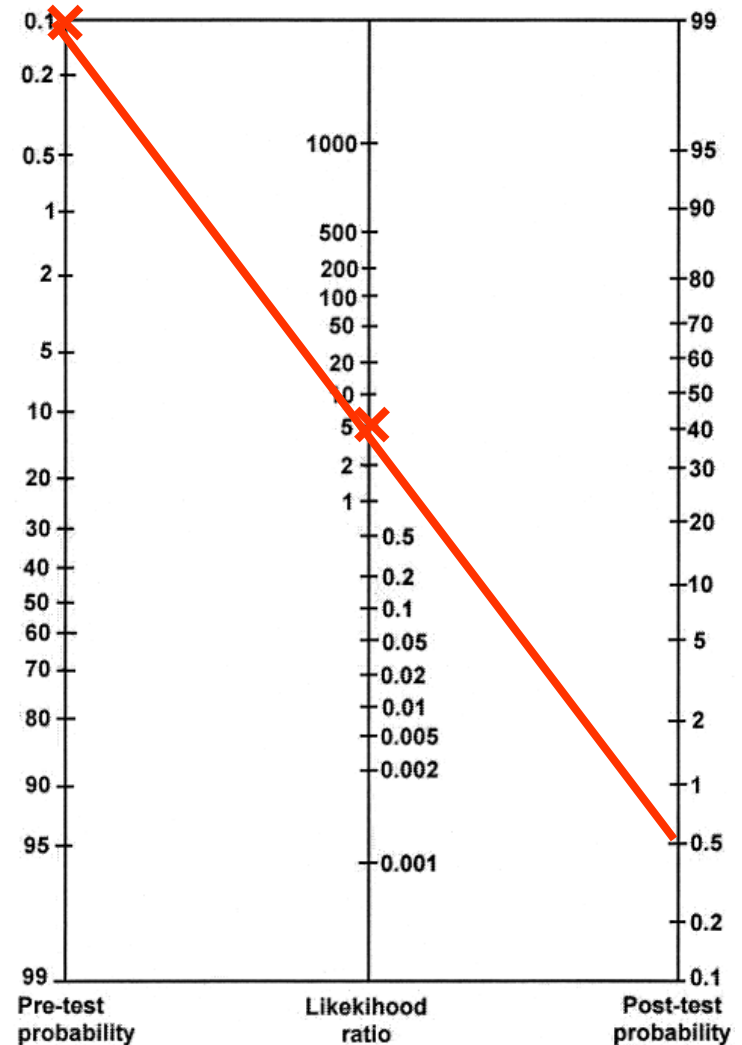
- 45 ♂ yo male with:
  - arthralgias
  - fatigue

ANA

Pre-test probability = 0.1 %

Positive likelihood ratio =  $\frac{0.99}{1 - 0.8} = 5$

Post - test probability = 0.5 %



# Περιορισμοί των κριτηρίων ταξινόμησης

- ACR classification criteria **suboptimal for early disease**, some **systems are overrepresented (eg, mucocutaneous)**. **All manifestations treated as equal!**
- New SLICC classification criteria. EULAR diagnostic in progress
- A sizeable number of patients **do not read the textbooks**
  - **Undifferentiated connective tissue syndrome (20% of referred patients)**
  - 20% fulfill lupus criteria 5 years later
  - **Factors predicting lupus: younger age, serositis, discoid lupus, alopecia, Coombs, anti-Sm, anti-DNA)**
  - **Incomplete lupus (prognosis is better)**
- **ANA positivity lower with current ELISA based assays (70% at low titers)**

# Διαγνωστικά κριτήρια ΑΦΣ

Αρτηριακή/Φλεβική Θρόμβωση

Υποτροπιάζουσες αποβολές

Thrombosis

and/or

Recurrent pregnancy loss

**PLUS**

Persistently positive test for LAC and/or aCL and/or anti- $\beta_2$ GPI

Εργαστηριακά  
aCL, anti- $\beta_2$ GPI, LAC

Diagnosis

Diagnosis

APS

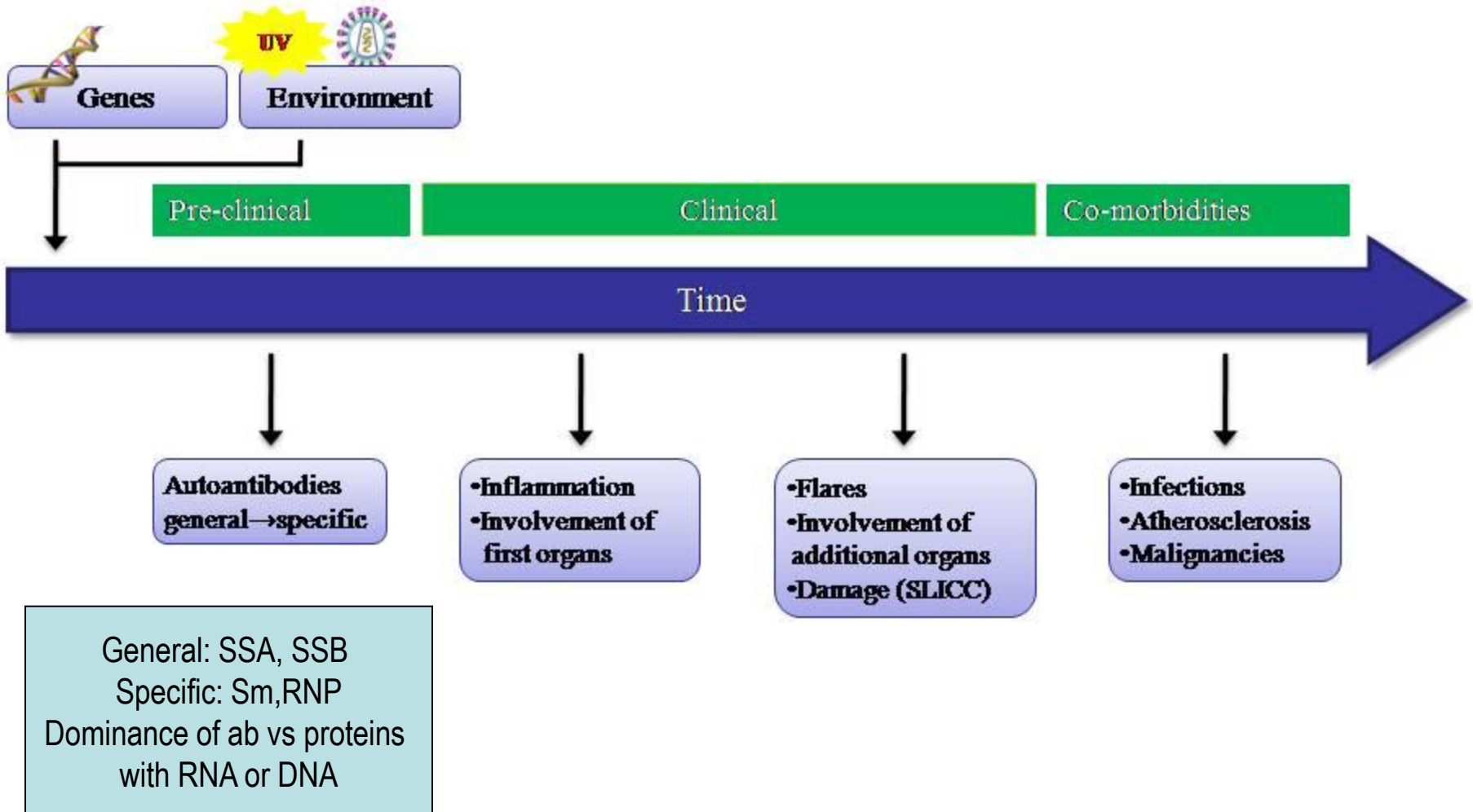
Consequences for treatment & prognosis

# Προγνωστικοί παράγοντες και βιοδείκτες

- Prognostic markers at **disease onset**
  - **Poor:** *Anti-DNA, anti-phospholipids (APL), IFN- $\alpha$  signature (in some ethnic groups)*
  - **Good:** *other ENAs (ie Ro/La/Sm/RNP)*
- Biomarkers for **early renal response** (8 weeks)
  - improvement in proteinuria by at least 25%
  - normalization of C3, C4 or both, increase in Hct
- **Intermediate biomarkers** for renal response (24 weeks)
  - remission of proteinuria and normalization of Cr

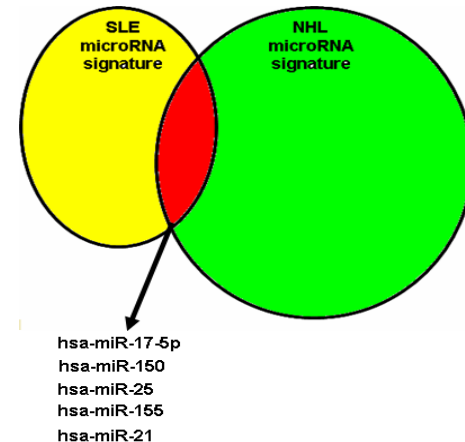
Decrease in anti-DNA unreliable alone. Better if combined with C3

# Φυσική Ιστορία-Συνοσηρότητες



# Φυσική ιστορία-Συνοσηρότητες

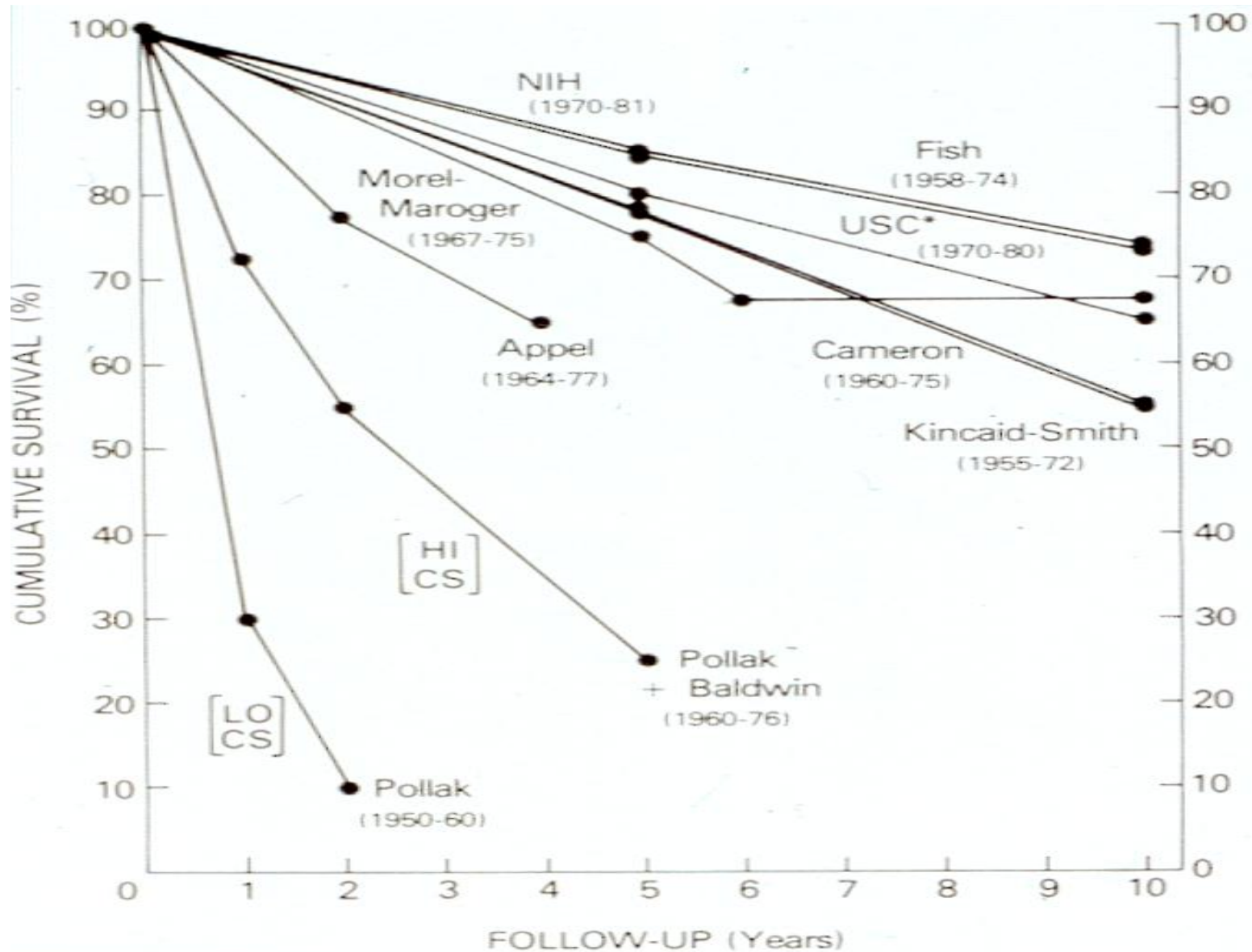
- X2-x5 risk of death (cardiovascular, infections)
- Premature atherosclerosis: for patients with moderate-severe disease may be comparable to diabetes (RR1.5-2.0). Role of statins?
- Cancers:
  - NHL (breast, lung)
  - Cervical ( cytology plus HPV DNA?)
- Vaccines:
  - Influenza, pneumococcal, **HPV!!!!!!**
  - HZV (??? for younger patents)



Stagakis et al PLOS 1 2011

Use lowest possible of steroids taper within 3 mo to 15 mg qod

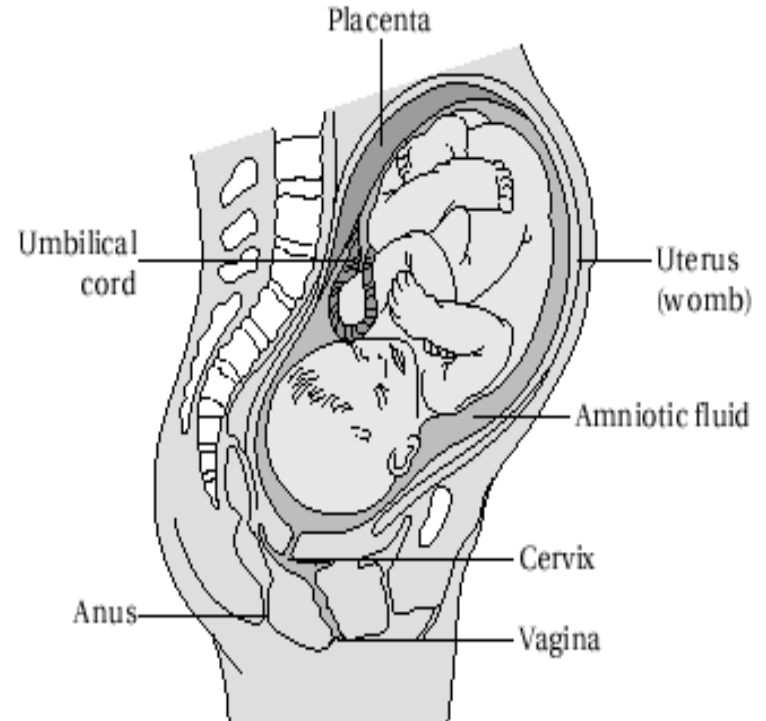
# Η προγνωση του σοβαρου ΣΕΛ-συνεχως βελτιουμενη





# Εγκυμοσύνη και ΣΕΛ

## Επίδραση στη μητέρα και στο εμβryo



**The anatomical structures of pregnancy**

# Εγκυμοσύνη και ΣΕΛ

- Η γονιμότητα φυσιολογική
- **Μικρή αύξηση του κινδύνου για εξάρση αλλά ήπιες συνηθως**
- Προβλήματα συνηθως σε γυναίκες με **νεφριτιδα και αντιφωσφολιπιδικά αντισωματα (προεκλαμψία)**
- Εμβρυο: αυξημενες αποβολες, προωρότητα και κολποκοιλιακος αποκλεισμός επι νεφριτιδας, αντιφωσφολιπιδικων αντισωματων και αντι-SSA,-SSB
- **Ασφαλη φαρμακα:**πρεδνιζονη,αζαθειοπρινη, υδροξυχλωροκίνη
- Εάν ΣΛΕ και αντιφωσφολιπιδικό συνδρομο συνδυασμός **ηπαρινης με ασπιρινη**

## **Θεραπεία: Βασικές αρχές-κύριοι στρατηγικοί στόχοι**

**Αντιμετώπιση ανάλογα με τη σοβαρότητα**

- Θεραπεία ήπιου ΣΕΛ**
- Θεραπεία μετρίως σοβαρού**
- Θεραπεία σοβαρού ΣΕΛ**

# Θεραπεία ηπίου ΣΕΛ

- **Υδροξυχλωροκίνη:** Πρόληψη υποτροπών. Ασφαλής στην εγκυμοσύνη.
- **Μεθοτρεξάτη:** Τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα για μυοσκελετική-δερματική νόσο.
- **ΜΣΑΦ:** Σπανίως χορηγούνται και για μικρά χρονικά διαστήματα. Η συγχορήγηση με στεροειδή να αποφεύγεται.



# Θεραπεία μετρίως σοβαρού – σοβαρού ΣΕΛ.

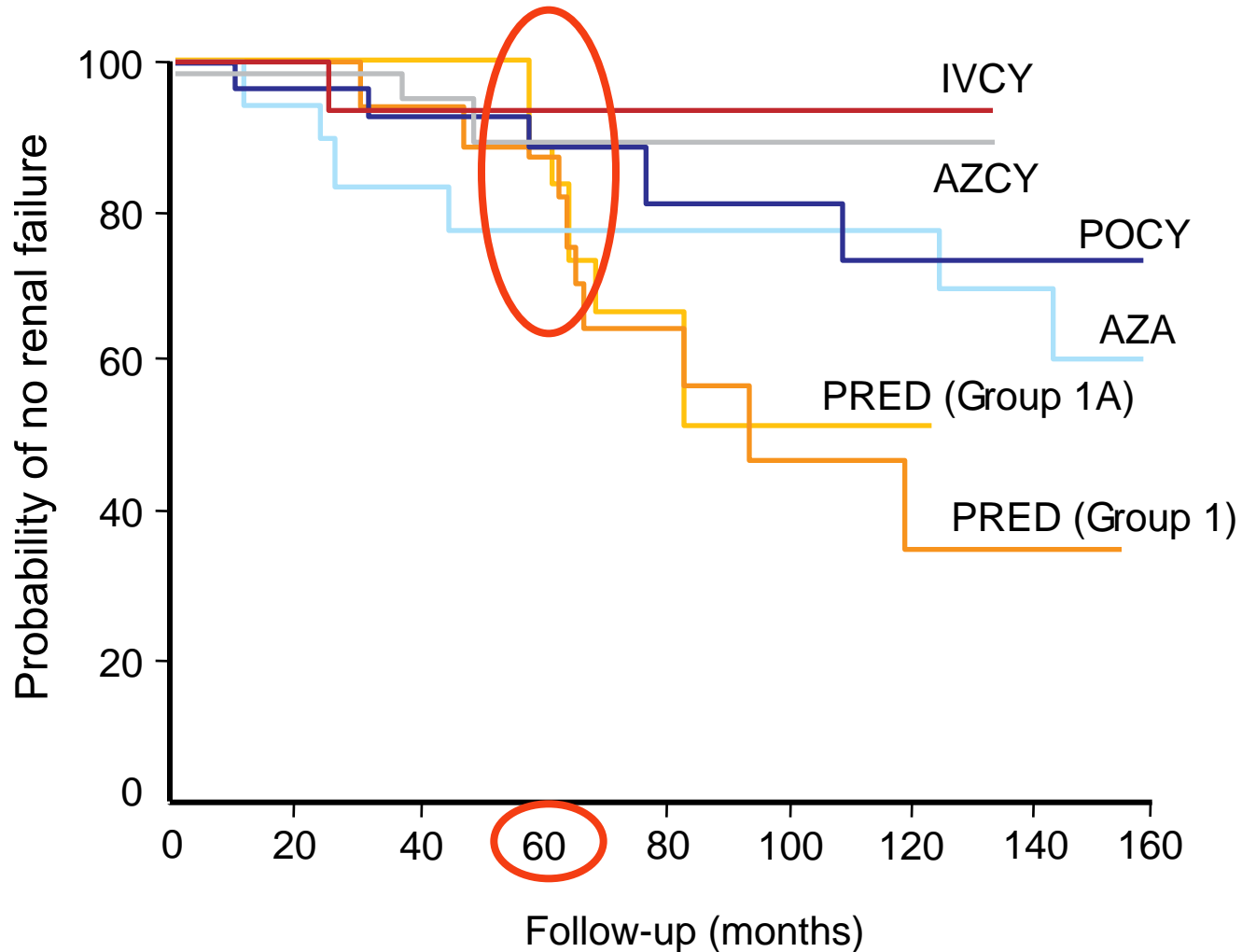
## Μείζονες στρατηγικοί στόχοι

- **Ανοσοκατασταλτική θεραπεία κορτικοειδή σε δόσεις >15mg prednisone/ ημέρα για >4 εβδομάδες με ή χωρίς κυτταροξικά/ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.**
- **Στρατηγική**
  - **Επαγωγή ύφεσης – συντήρηση ύφεσης**
  - **Μικρότερη δυνατή δόση κορτικοειδών/κυτταροτοξικών**
  - **Συνδυαστική θεραπεία**
  - **Διαδοχική θεραπεία**
  - **Συμπληρωματική (adjunct) θεραπεία**
- **Προκαθορισμένοι στόχοι και διάρκεια επίτευξής τους**
- **Καθυστέρηση στην έναρξη της >6 μήνες μειώνει τη πιθανότητα επιτυχίας της και αυξάνει το κίνδυνο υποτροπών και μόνιμης βλάβης**

Διαστρωμάτωση κινδύνου

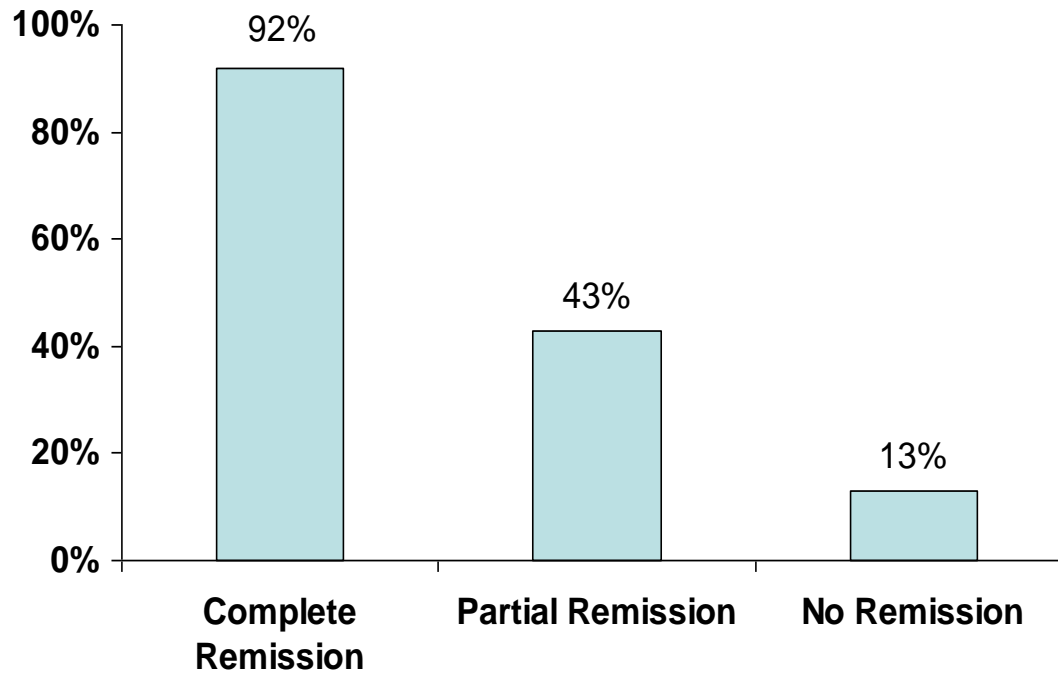
# Immunosuppressive therapy in LN improves outcomes

## The need for long-term follow-up

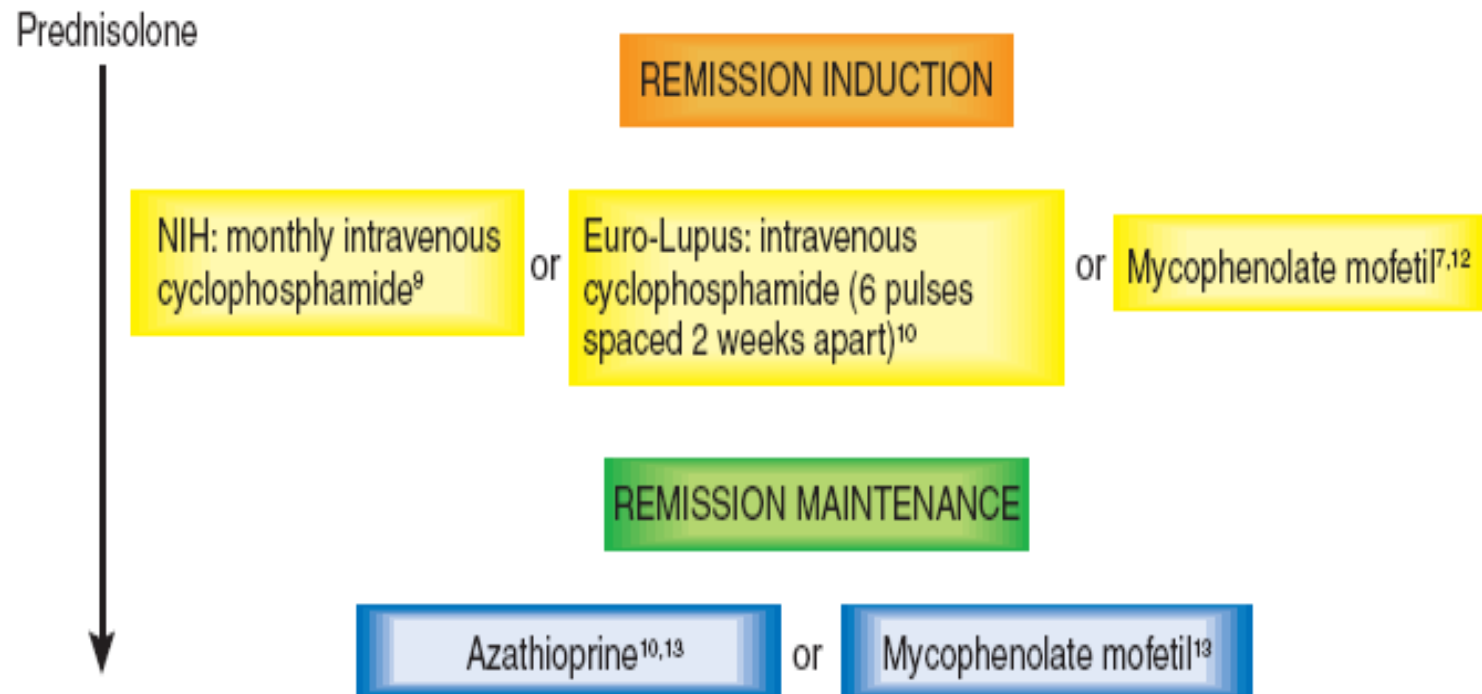


## Management : Treat early aiming at remission

ESRD at 10 yrs



# Θεραπεία νεφριτιδός: Επαγωγή και συντήρηση της ύφεσης





## Ωσεις Μεθυλπρεδνιζολόνης

- There is circumstantial data to support the use of one to three IV-MP pulses especially for patients with moderate or severe nephritis.
- In addition to **expediting remission**, IV-MP pulses may **also allow for the use of lower doses of glucocorticoids at the early phases of the induction period.**

## Συστάσεις για τον ΣΛΕ: Γιατί?

Multiorgan involvement with involvement of multiple specialties

Fragmentation and heterogeneity of care



## **EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)\***

G K Bertsias, J P A Ioannidis, J Boletis, S Bombardieri, R Cervera, C Dostal, J Font, I M Gilboe, F Houssiau, T Huizinga, D Isenberg, C GM Kallenberg, M Khamashta, J C Piette, M Schneider, J Smolen, G Sturfelt, A Tincani, R van Vollenhoven, C Gordon and D T Boumpas

*Ann Rheum Dis* published online 15 May 2007;  
doi:10.1136/ard.2007.070367

**Evidence and eminence based  
12 recommendation on general management and on LN**

# EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs

Bertsias G K, Ioannidis J P A, Aringer M, *et al.* *Ann Rheum Dis* 2010;



**EULAR Standing Committee for Clinical Affairs (ESCCA)  
Task Force on SLE**

**Joint EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management  
of adult and paediatric lupus nephritis**

***G. Bertsias, M. Tektonidou, Z. Amoura, M. Aringer, I. Bajema, J. Berden, J. Boletis,  
R. Cervera, T. Dörner, A. Doria, F. Ferrario, J. Floege, F. Houssiau, J.P.A. Ioannidis,  
D. Isenberg, C.G.M. Kallenberg, L. Lightstone, S.D. Marks, A. Martini, G. Moroni,  
I. Neumann, M. Praga, M. Schneider, A. Starra, V. Tesar, C. Vasconcelos,  
R. van Vollenhoven, E. Zakharova, M. Haubitz, C. Gordon, D. Jayne, D.T. Boumpas***

**Berlin, 7.6.2012**

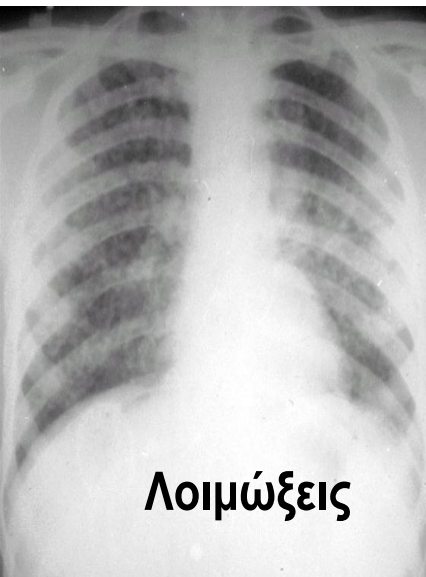
Abstract session: Lupus and Sjögren's: basics – diagnosis – treatment

# Προβλήματα και προοπτικές

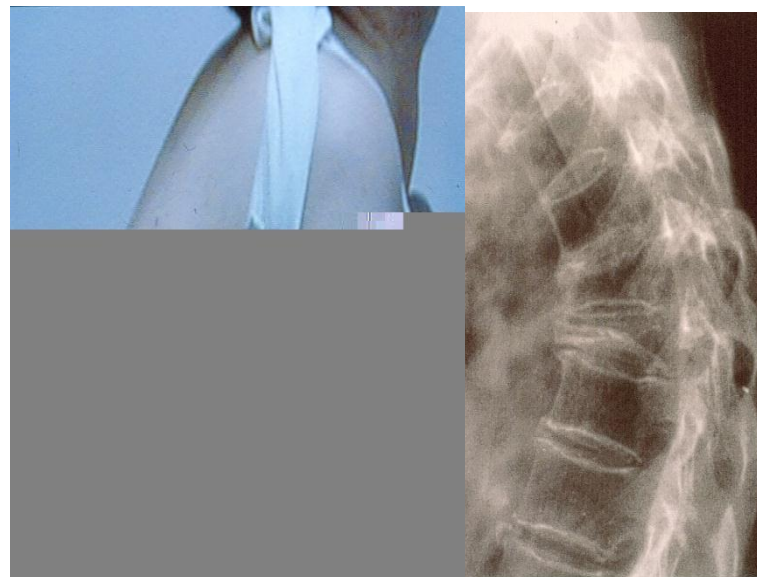
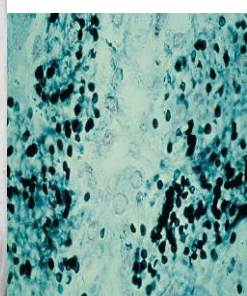
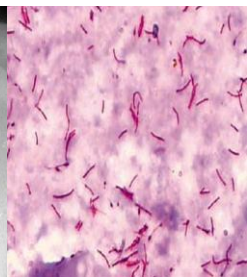
# Προβλήματα και μειονεκτηματα της συγχρονης θεραπειας

- **Disease affecting major organs**
  - ☑ **Need additional drugs** because of toxicity, failure to respond in some patients, flares are common
- **Disease affecting the skin or the joints**
  - ☑ Available treatments (HCQ, steroids, MTX,AZA) **rarely put the disease in remission** (residual activity)
- Its is good to feel better but **it is best if you are well!** (M Dougados)
- Only HCQ, steroids, aspirin and belimumab approved by FDA. **Off-label use**
- **Significant morbidity much related to steroids ? The need for steroid free regimens**

# Νοσηρότητα από τη νόσο και τη θεραπεία ( κυρίως στεροειδή)



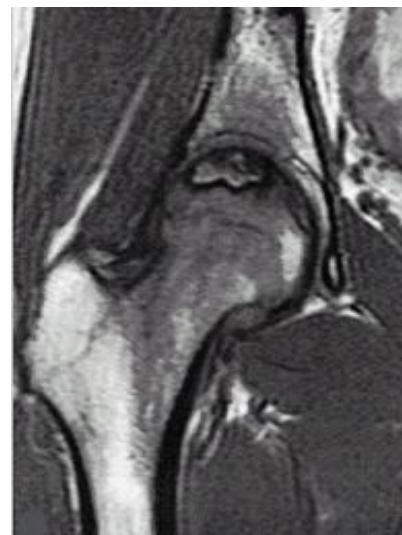
Λοιμώξεις



Αθηρωματωση

Βαλβιδοπάθειες

Οστεοπορωση- Ασηπτη νεκρωση





Better understanding of the biology of disease and success of **biologics** in RA have created an impetus for new Rx

Biologic therapies

# Νέες θεραπείες

<b>A. Targeting B cells</b>	
• B cell depleting	<b>Anti-CD20 mAb (rituximab, ocrelizumab)</b>
• Modulating B cells	Anti-CD22 mAb (epratuzumab)
• Inhibiting B cell growth factors	Anti-BAFF (anti-BLyS) (belimumab) TACI-Ig (atacicept)
• Targeting plasma cells	Bosertan
<b>B. Targeting T cells</b>	
• Inhibiting costimulation	CTLA4-Ig (abatacept)
<b>C. Targeting cytokines</b>	
	Anti-IL-6 (tocilizumab) Anti-IL-10 Anti-TNF (infliximab) Anti-IFN $\alpha$ (MEDI-545)

# Major features of B-cell targeted therapies: epratuzumab, rituximab and belimumab

## Belimumab (anti-BlyS)

- Human IgG1
- No depletion *in vivo* but long-term reduction in B cell numbers (~75%)
- BlyS blockade allows B cell apoptosis and prevents differentiation of Ig-producing plasma cells
- Efficacy through prevention of survival

## Rituximab (anti-CD20)

- Chimeric IgG1
- Causes rapid and sustained (>99%) decreases in B cell numbers *in vivo*
- Causes ADCC, CDC and apoptosis of B cells *in vitro*
- CD20 is probably not a signalling molecule
- Efficacy through extensive B-cell depletion



## Epratuzumab (anti-CD22)

- Humanised IgG1
- Causes rapid but only partial decreases in B cell numbers *in vivo*
- No obvious CDC and apoptosis, but partial ADCC, of B cells *in vitro*
- Induces internalisation of CD22; potential for effects on signalling thru CD22
- Efficacy without extensive B-cell reduction *in vitro*

Hu C, et al. *Clin Exp Immunol* 2009;157:181–190; Wallace DJ, et al. *Arthritis & Rheum* 2009;61:1168–1178; Levesque MC. *Clin Exp Immunol* 2009;157:198–208; McCluskey G, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):469; Jacobi AM, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:450–457; Carnahan J, et al. *Clin Cancer Res* 2003;9:3982s–3990s; Carnahan J, et al. *Mol Immunol* 2007;44:1331–1341

## Rituximab in SLE

### ✓ Efficacious? Indications?

- ▶ **Mainly in refractory SLE. Response rates 40-70%**
- ▶ **'Rescue therapy'** in severe proliferative or membranous who failed IV-CY (**Evidence D**)

### ✓ Rx Protocol? Combination??

- ▶ Safe with concurrent CY or MMF?  
Increased efficacy with CY → BELONG trial (ocrelizumab)

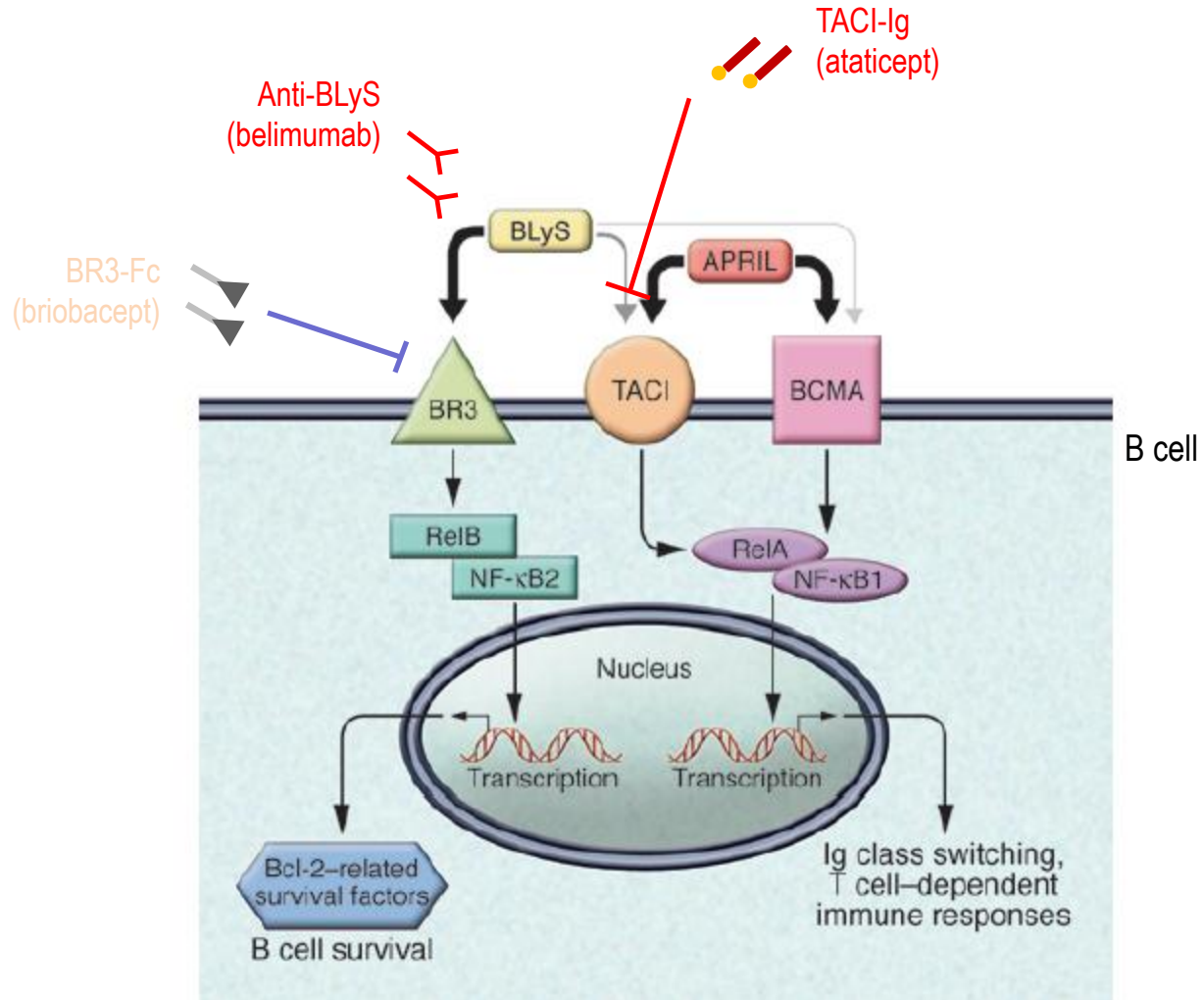
### ✓ Monitoring of B cells in peripheral blood?

- ▶ No data

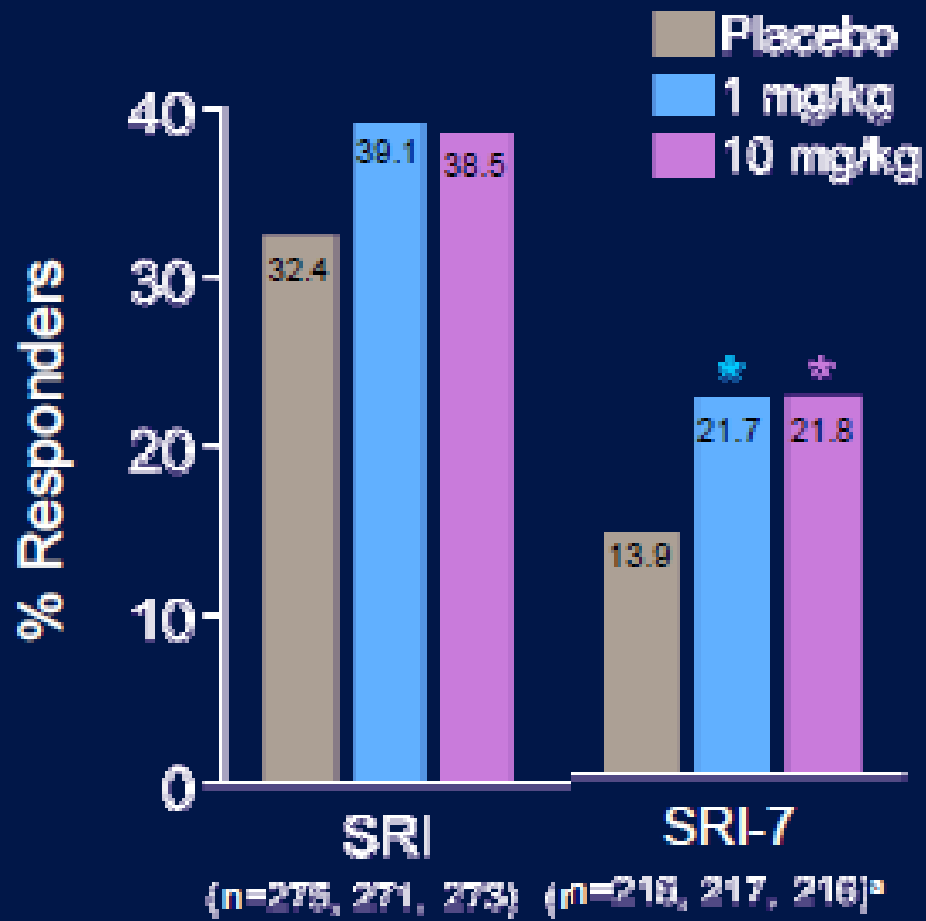
### ✓ Repeat and when?

- ▶ No data. If evidence of relapse or every ~6-12 months ; 1 vs 2 doses as a maintenance?

# Inhibition of B-cell growth factors



## Benlysta in SLE Lancet (SLE responder index-SRI)



\* p < 0.05.

\*For patients with SELENA-SLEDAI  $\geq 7$  at baseline

## Μειωση σοβαρων υποτροπων

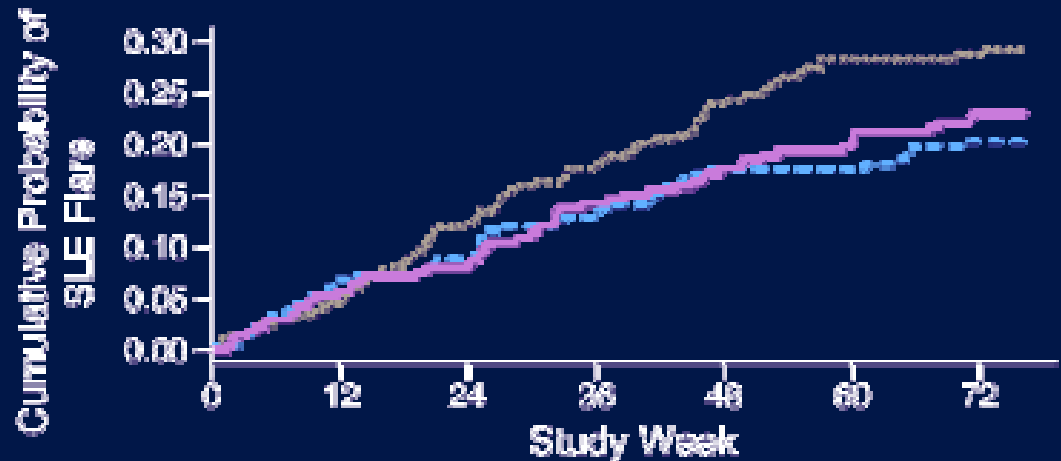
### Severe SLE Flares

Flare rate:

- 10 mg/kg: 20.5%
- 1 mg/kg: 18.5%
- Placebo: 26.5%

Hazard ratio:

- 10 mg/kg: 0.77  $p = 0.13$
- 1 mg/kg: 0.66  $p = 0.023$



## **Candidate patients for belimumab; Give it a chance to show what it can do**

### **Residual disease activity-unable to taper steroids or contraindications to steroids**

Patients with moderate to high disease activity (i.e. SLEDAI  $\geq$  6 in spite of maximum standard of care immunosuppressive therapy. Higher disease activity ( i.e. SLEDAI  $\geq$  8) is associated with more robust responses especially if associated with serologic activity (anti-dsDNA positivity, low complement)  
Patients unable to taper steroids to acceptable doses for chronic use.

### **Refractory disease**

Patients who have failed to respond or are intolerant to available standard of care therapies.

### **High risk for flares**

Patients with high serological activity /residual disease despite maximum standard of care.  
Patients with a history of recurrent flares.

### **High risk for disease progression**

Long-standing disease with multiple organ involvement.

### **Predictors of response to belimumab**

Higher disease activity SELENA- SLEDAI $\geq$ 10 and corticosteroid treatment.



# Άλλες βιολογικές και μη θεραπείες με ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα

- Abatacept: αρθρίτιδα, νεφρίτιδα
- Μεταμόσχευση μεσεγχυματικών προγονικών κυττάρων ομφαλίου λώρου
- Αναστολείς κινασών

# SLE AND APS

# ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME AND SLE: Eular recommendations

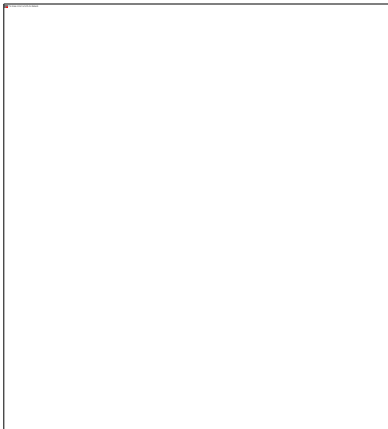
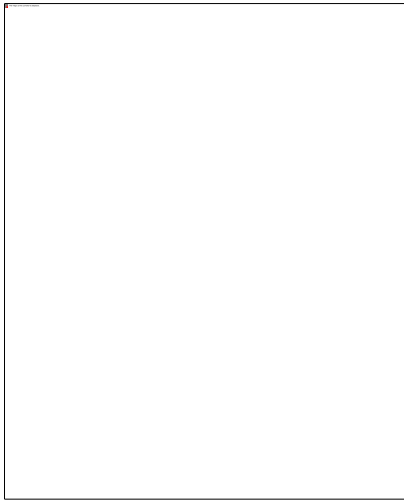
- **Πρωτογενής πρόληψη.**
- *«Despite the lack of evidence for primary prevention of thrombosis and pregnancy loss, the expert committee recommends the use of low dose aspirin in SLE patients with anti-phospholipid antibodies, especially when other risk factors for thrombosis co-exist.» ( λχ καπνισμα)*
- **Δευτερογενης προληψη και θεραπεία.**
- *The committee proposes that in patients with APS and a first event of venous thrombosis oral anticoagulation should target INR 2.0–3.0.*
- *In the case of arterial or recurrent thrombosis, high-intensity anticoagulation (target INR 3.0–4.0) is warranted.*
- *The committee recommends the use of aspirin and anticoagulation ( LMWH) for the prevention of APS-related thrombosis during pregnancy*

# **Θεραπεία του σοβαρού ανθεκτικού ΣΕΛ**

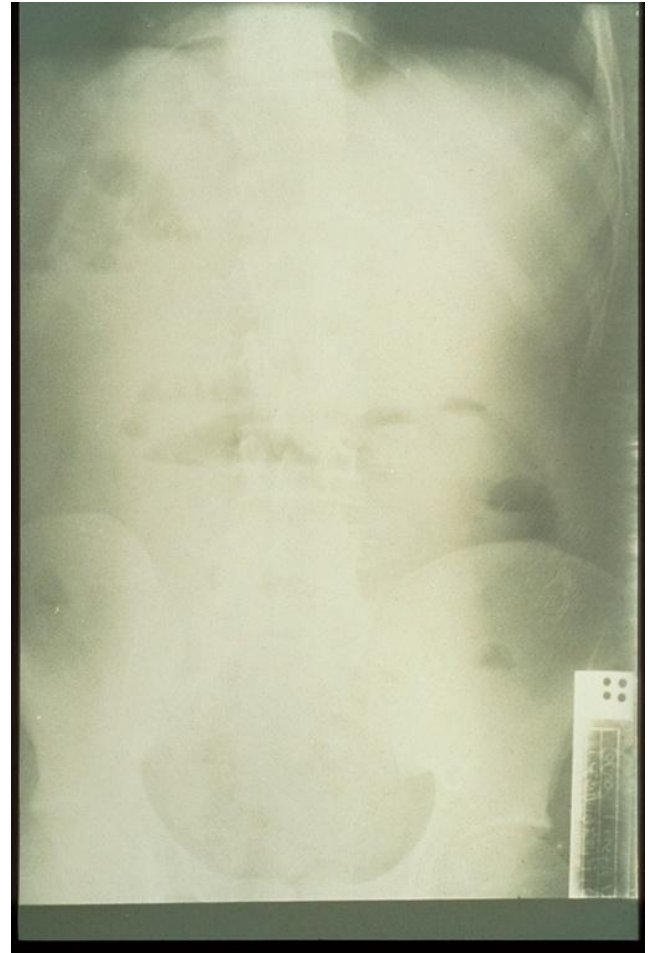
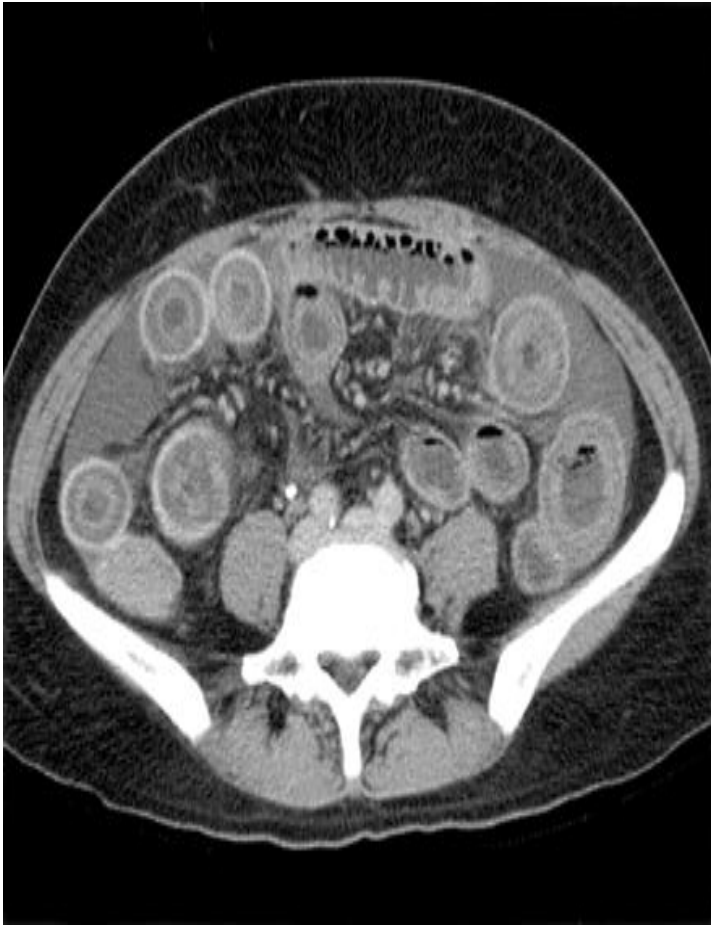
**Τι είναι σοβαρός, ανθεκτικός ΣΕΛ? Βασικές αρχές  
θεραπείας**

# Τι είναι σοβαρός, ανθεκτικός ΣΕΛ?

Ταχως εξελισσόμενη σπειραματονεφριτιδα με ή χωρις κυψελιδικη αιμορραγια:  
συνδρομο πνευμονος νεφρου



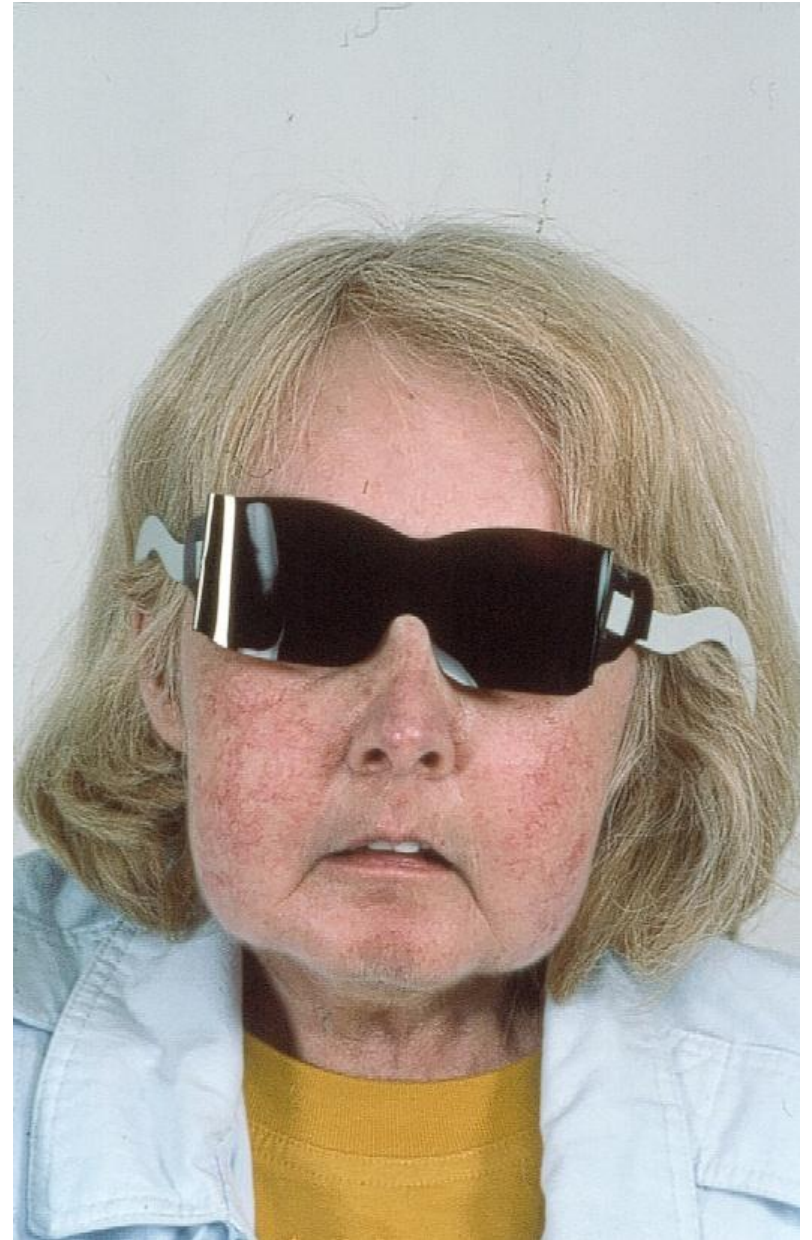
# Abdominal vasculitis



## CNS disease: cerebritis-myelitis

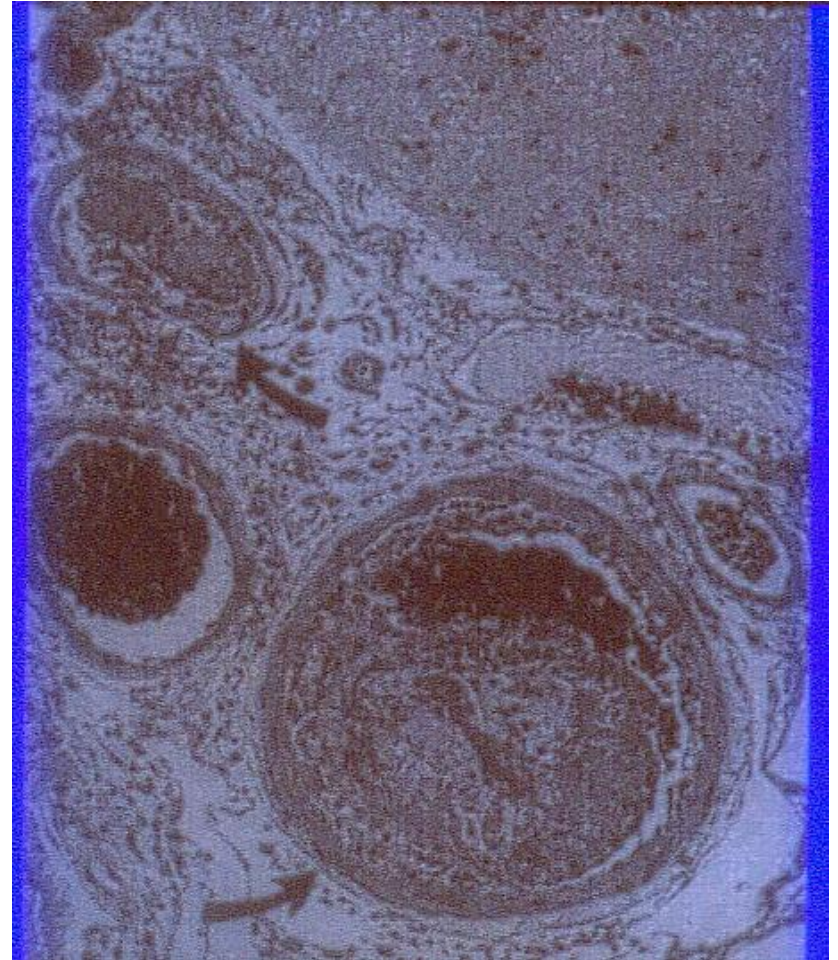
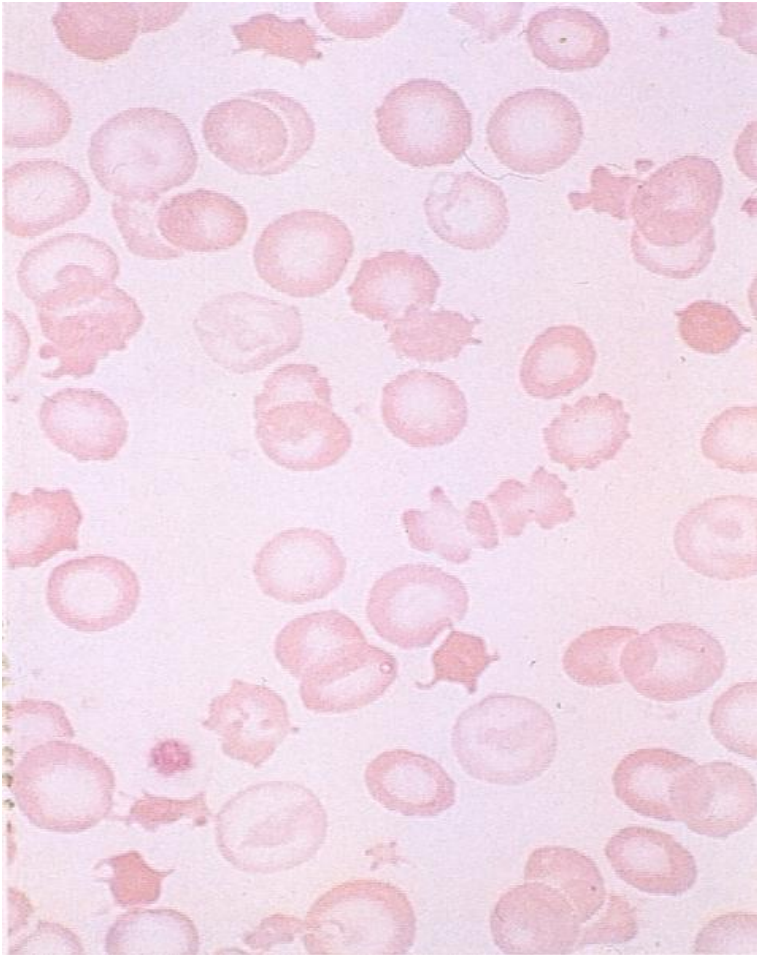


# Catastrophic APS





# Catastrophic APS



## Treatment of severe, refractory disease

- Inadequate data
- **Controlled trials and clinical experience suggest that IV-CY and IV-MP are the treatment of first choice for most patients**
- **Based on initial experience, applicability and potential side-effects, combinations of IV-CY with rituximab are an acceptable strategy at present.**
- MMF may rescue some refractory patients but its efficacy in critically ill patients requires further documentation
- **IV-IgG at this point considered as an adjunct therapy for selected patients (CNS, APS, thrombocytopenia)**
- **Plasmapheresis**

## Προσθετες πρακτικες οδηγιες για το σοβαρο ΣΕΛ

- Ενδεδεχής ελεγχος για αποκλεισμός λοιμωξεως πριν και κατα τη διαρκεια της θεραπειας
- Εως οτου αποκλεισθουν με σιγουρια υψηλες δοσεισ στεροειδων οχι κυκλοφωσφαμιδη
- Επιθετικη μείωση τους μετα τη σταθεροποίηση
- Διεπιστημονική προσεγγιση

# Κύρια σημεία

- **Τι είναι λύκος? Είναι εύκολη η διάγνωση?**
  - Ήπια νόσος στους περισσότερους ασθενείς αλλά χρειάζεται συνεχή επαγρύπνηση για εξάρσεις/εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών
  - Η διάγνωση κλινική εξ αποκλεισμού, υψηλός δείκτης υποψίας ιδίως σε νεαρές γυναίκες με εξανθήματα, αρθραλγίες ορογονίτιδες, και πενίες
  - Επικουρικός ο ρόλος του εργαστηρίου. Ο μύθος των αντιπυρηνικών αντισωμάτων.
- **Που είμαστε?**
- *-Κατανόηση της αιτιοπαθογενειας, αποτελεσματικές θεραπείες στη πλειοψηφία των ασθενών αλλά με παρενέργειες και όχι σπάνιες εξάρσεις*
- **Που θέλουμε να πάμε?**
  - Πρωτο/δευτερογενής πρόληψη, βελτιστοποίηση Rx, στοχευμένες Rx υφέσεως
- **Πως θα φθάσουμε ?**
- *-Διεπιστημονική προσέγγιση, εκπαίδευση ιατρών, νοσηλευτών και ασθενών. Έρευνα.*

# Τι δεν είναι λύκος

- Μία νόσος μία θεραπεία: Ποικιλομορφία εκδηλώσεων, πολλές επιλογές που εξατομικεύονται κατά περίπτωση
- Θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα και απροσδιόριστα, υποκειμενικά ενοχλήματα λχ αρθραλγίες, μυαλγίες κλπ
- Νόσος όπου η διάγνωση στηρίζεται στον ανοσολογικό έλεγχο
- Σοβαρή νόσος που προσβάλλει πάντα ζωτικά όργανα ή “καρκίνος του αίματος”: ήπια νόσος στο 70% των περιπτώσεων
- Νόσος που δεν επιτρέπεται η εγκυμοσύνη
- Νόσος που αφορά μόνο μία ειδικότητα



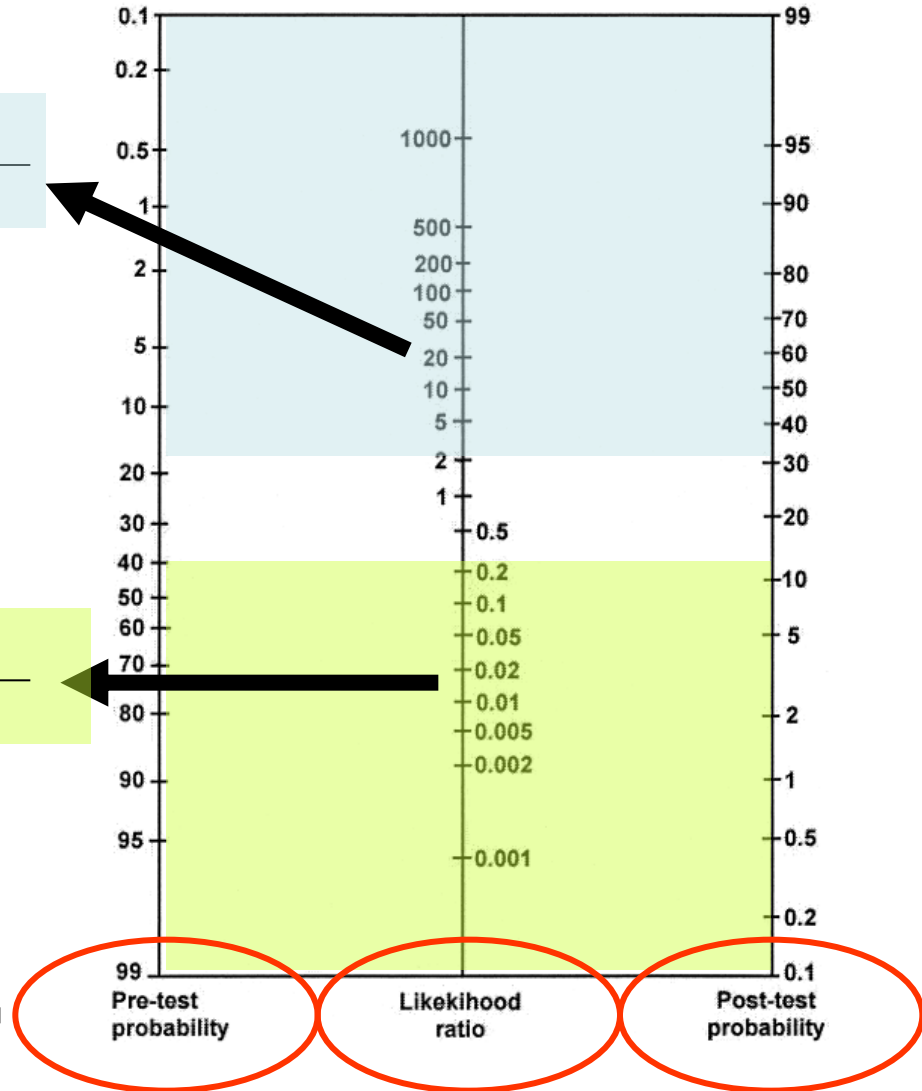
# Bayes theorem

Η πιθανότητα νοσου επι τη βασει της αξίας ( LR) δοκιμασίας ή ευρήματος

$$\text{Positive likelihood ratio (LR)} = \frac{\text{Sensitivity}}{1 - \text{Specificity}}$$

$$\text{Negative likelihood ratio (LR)} = \frac{1 - \text{Sensitivity}}{\text{Specificity}}$$

Based upon prevalence of the disease and clinical data



# Likelihood ratio

Diagnostic test or  
Clinical feature

+ LR

- LR

● **Very useful**

**> 5**

**< 0.2**

● **Useful**

**> 2 - ≤ 5**

**> 0.2 - ≤ 0.5**

● **Useless**

**≤ 2**

**> 0.5**

