

SLE Selbsthilfegruppe Wien

31 Mai 2017

SLE

Univ. Prof. (SFU) Dr. Ruth Fritsch-Stork, PhD
Reumatologin, Internistin-klinische Immunologin (NL)

SLE: systemischer lupus erythematosus

SLE ist eine **Autoimmunerkrankung**
die zu **Organschäden** führt

- **Kutaner Lupus Erythematoses (CLE):** Haut
- **Systemischer Lupus Erythematoses (SLE):** Haut und innere Organe

SLE: Demographie

- Vorkommen: 3-80/100.000
- 90% Frauen
- In fruchtbarem Alter (20 - 40)
- Öfter und schwerer verlaufend in
negroiden und asiatischen Patientinnen
im Vergleich zu Weissen / Kaukasischen



SLE: Klinik / Symptome

- **Breite Skala von Symptomen**
- **Symptomen sind bei individuellen Patienten stark unterschiedlich!**
- **Betroffen können sein:**
 - **Haut / Schleimhäute, Gelenke, Nieren, Hirn, Lunge/Herz, Blut....**

SLICC Kriterien

Für die Klassifizierung von SLE

4/17 positiv → SLE, 1 klinisch + 1 immunologisch

1. (Sub)Akuter Hautausschlag (7!)
2. Chronischer Hautausschlag (7!)
3. **Haarausfall**
4. *Wunden in Mund / Nase*
5. Gelenkentzündung
6. Herz-/ Lungen- fellentzündung
7. Nierenentzündung
8. Neurologische Symptome (7!)
9. Blutbildveränderungen: rot
10. Blutbildveränderungen: weiss
11. Blutbildveränderungen: Plättchen



12-15. **Spezielle Antikörper:**

- anti-dsDNA
- anti-Sm,
- anti-Phospholipid Antikörper
- ANA

16. **Komplementverbrauch**

17. **pos. Coombstest**

Neue (SLICC) Kriterien SLE

- Frühere Diagnose

→ frühere Therapie

- Mehr Patienten in klinische Studien

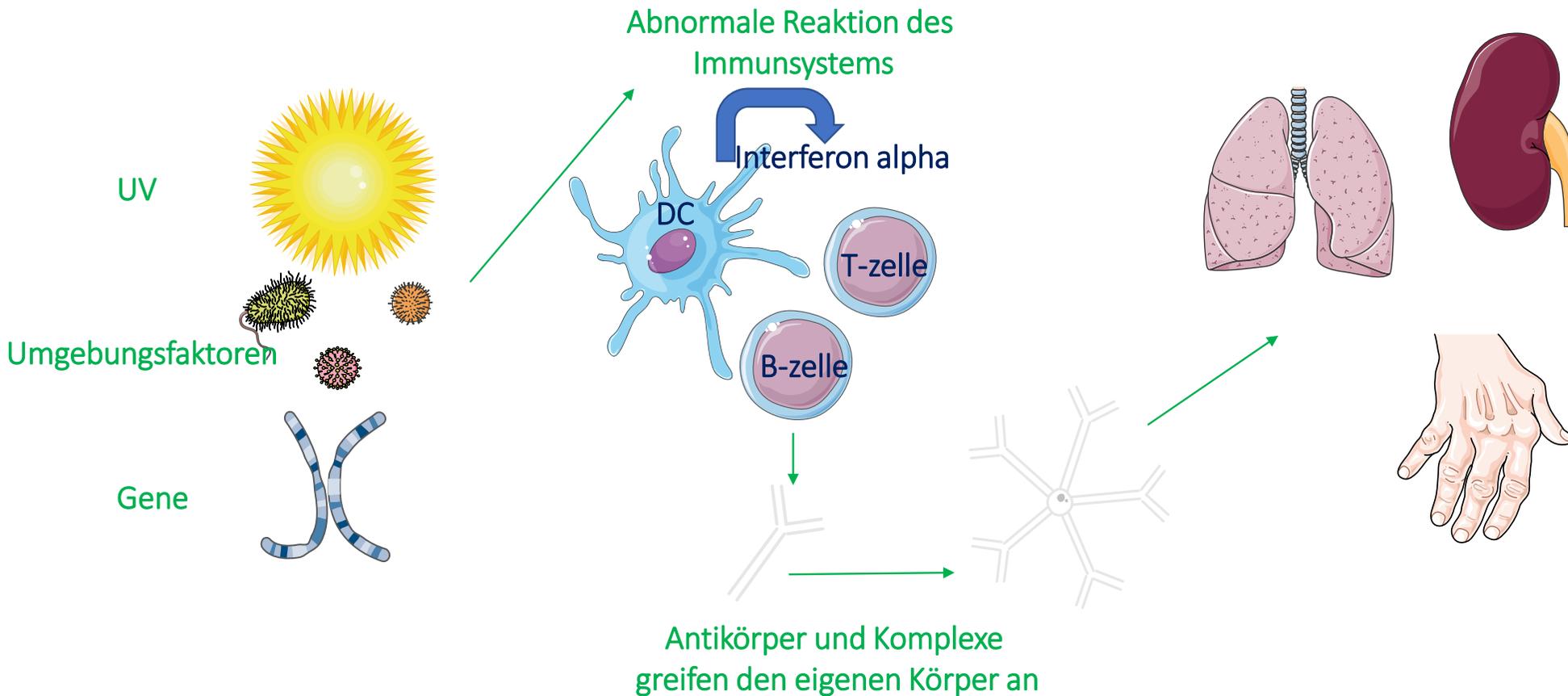
→ in der Zukunft mehr Therapiemöglichkeiten

SLE: Weitere Symptome

- Gefäßprobleme (Arteriosklerose)
- AP(LA)S: Antiphospholipidsyndrom
- Raynaudphänomen: weiss → blau → rot
- Müdigkeit
- Fieber
- Mund- / Augentrockenheit

SLE: Krankheits - Mechanismus

SLE ist eine **Autoimmunerkrankung, wobei Antikörper / Komplexe gegen den eigenen Körper Organschäden verursachen**

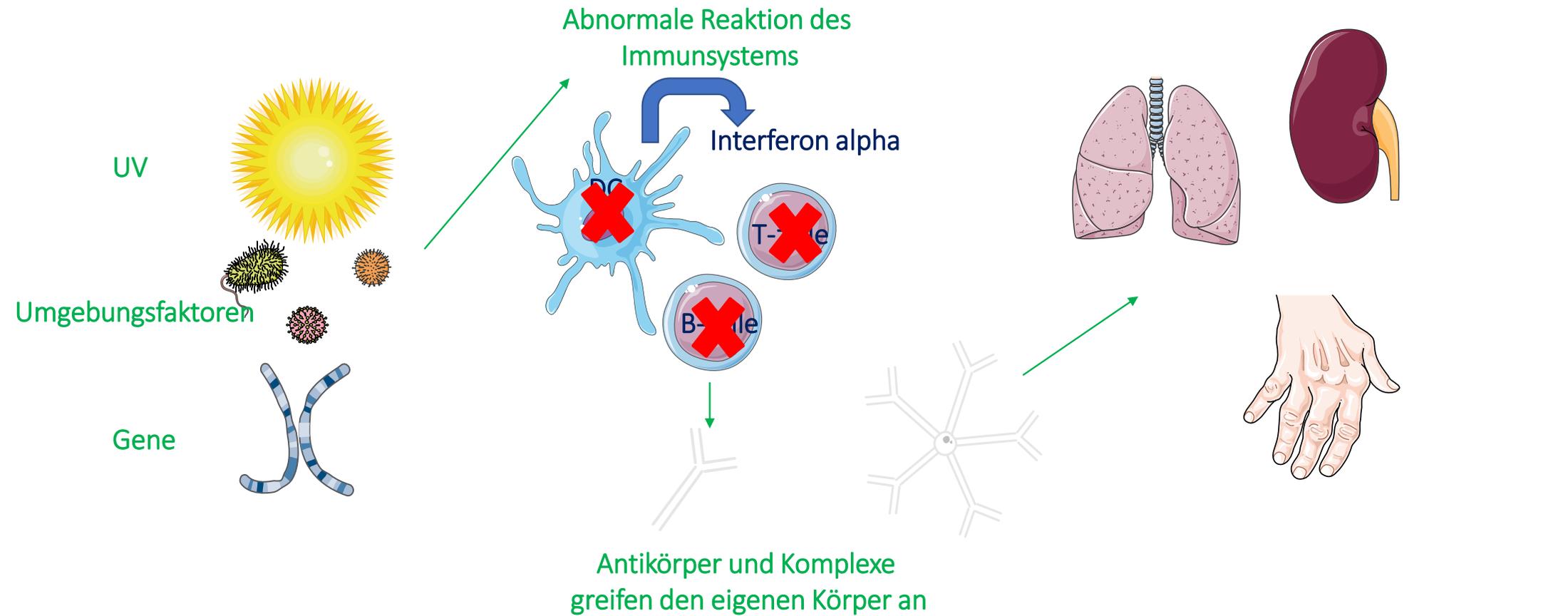


SLE: Behandlung

- Lokal: Kortisonsalben
- Schmerzmittel (NSAR)
- Hydroxychloroquin (Plaquenil oder Quensyl)
- Prednison
- Azathioprin (Imurek), Cyclophosphamid (Endoxan), Mycophenolat Mofetil (CellCept)

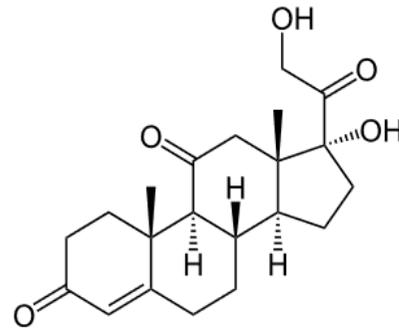
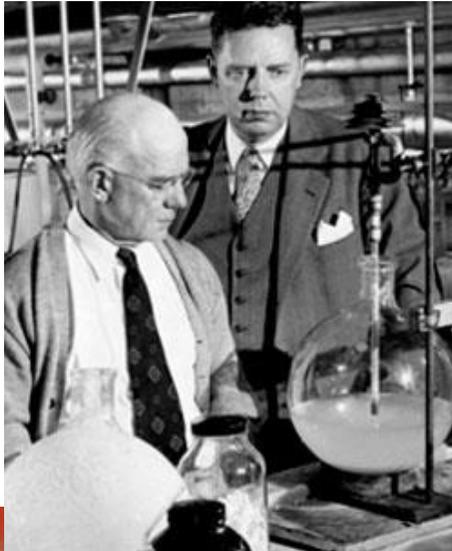
SLE: Behandlung

Prednison, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid



Glukokortikoide:

1948: erste RA-Patientin mit Cortison ("compound E") von Philip Hench behandelt

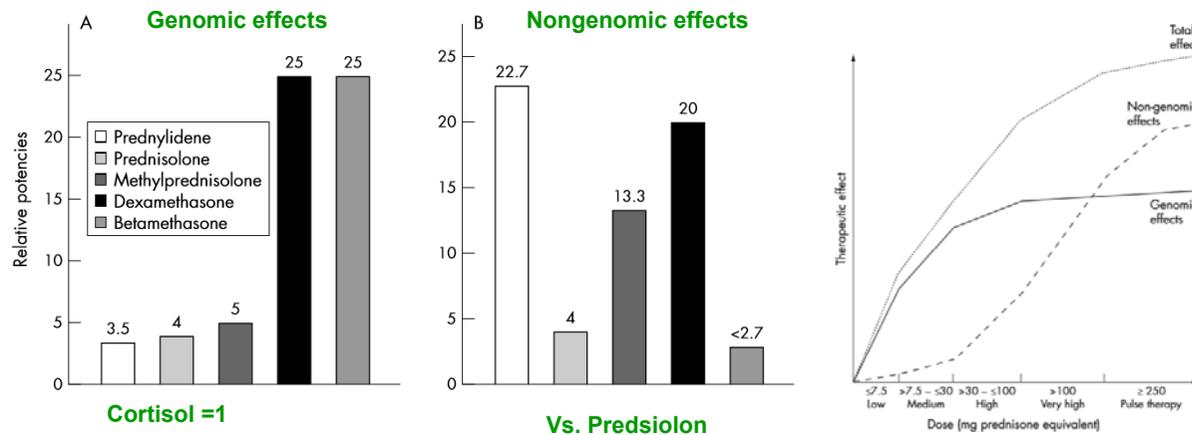


Glukokortikoide (GC): the basics

verschiedene Präparate → verschiedene Wirkung

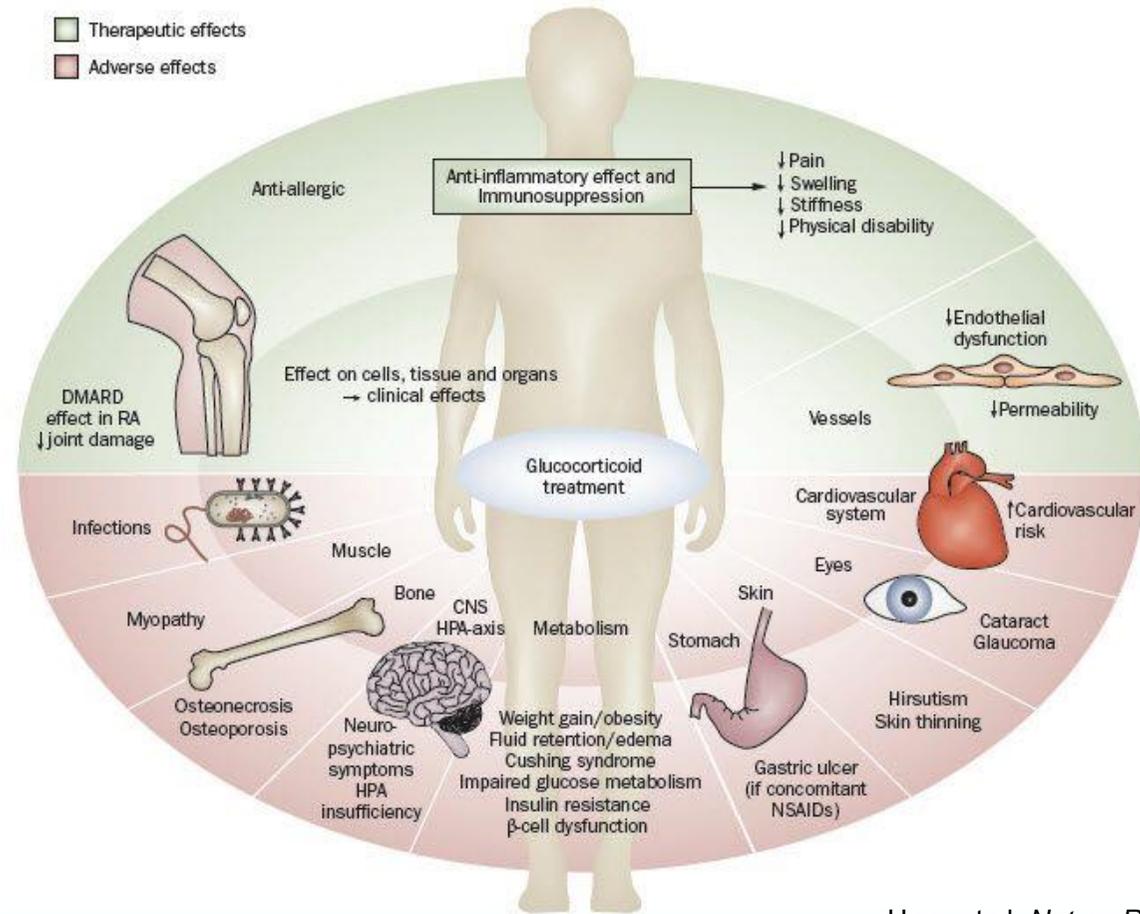
Corticosteroid	Relative Antiinflammatory Activity	Relative Mineralocorticoid Activity	Equivalent Dose (mg)	Plasma Half-life (min)
Cortisone	0.8	0.8	25	30
Hydrocortisone	1.0	1.0	20	90
Prednisone	4.0	0.8	5	60
Prednisolone	4.0	0.8	5	200
Triamcinolone	5.0	0.0	4.0	300
Methylprednisolone	5.0	0.0	4.0	180
Betamethasone	25.0	0.0	0.75	100–300
Dexamethasone	25–30	0.0	0.75	100–300
Fludrocortisone	10	125	—	200

Asare, *Pharmacotherapy*, 2007



Buttgereit, *Annals Rheum Dis*, 2002

Glukokortikoide: Risiken



Hoes et al, *Nature Rev Rheum*, 2010

Glukokortikoide: Risiken

140 Patienten vs. 110 Rheumatologen: UAW von Prednison

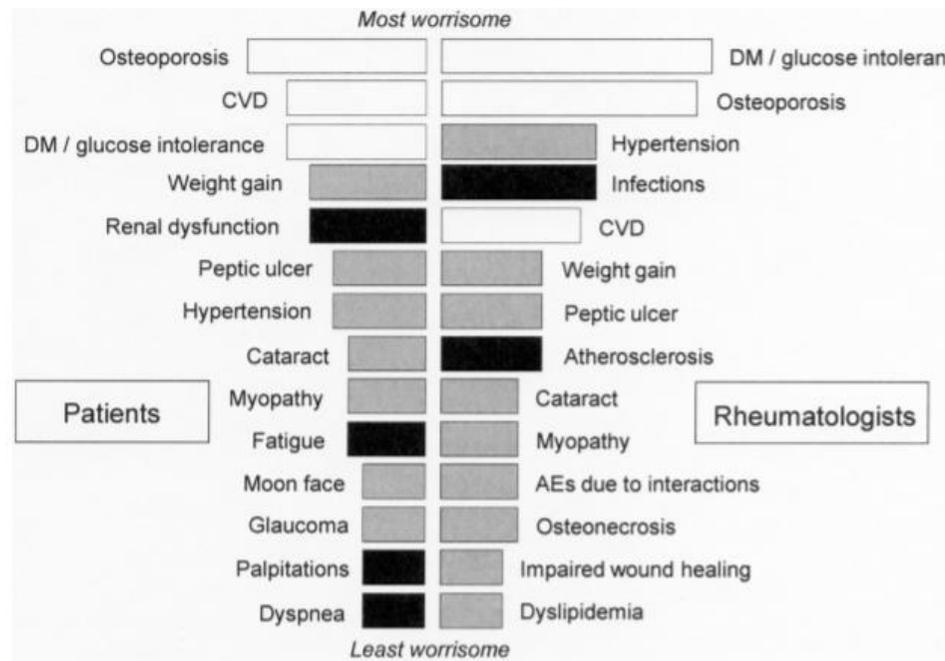


Fig. 1. Most worrisome AEs.

The most worrisome AEs according to 140 patients (left) and 110 rheumatologists (right). All AEs receiving at least 3% of the total score per group are depicted. Scores are corrected for the different numbers of participants per country. Similar scores for AEs by patients and rheumatologists are depicted white and discordant scores, defined as a difference of at least 3%, are depicted in black. CVD: cardiovascular disease; DM: diabetes mellitus; AEs: adverse events.

Goes et al, *Clin Exp Rheum*, 2011

**Patienten sehen Kortison z.T. anders als Ärzte
→ Aufklärung sollte auch darauf eingehen**

Glukokortikoide:

Risiken: ab welcher Dosis??

N = 525 SLE-Patienten; davon 141: Organschade

Prednisone Average Dose	Hazard Ratio
> 0-6 mg/day	1.16
> 6-12 mg/day	1.50
>12-18 mg/day	1.64
> 18 mg/day	2.51

Thamer et al, *J Rheumatology*, 2009

„Rule of 6 (Petri)“: Mit jedem 6mg steigt das Risiko für Organschaden bei SLE Patienten

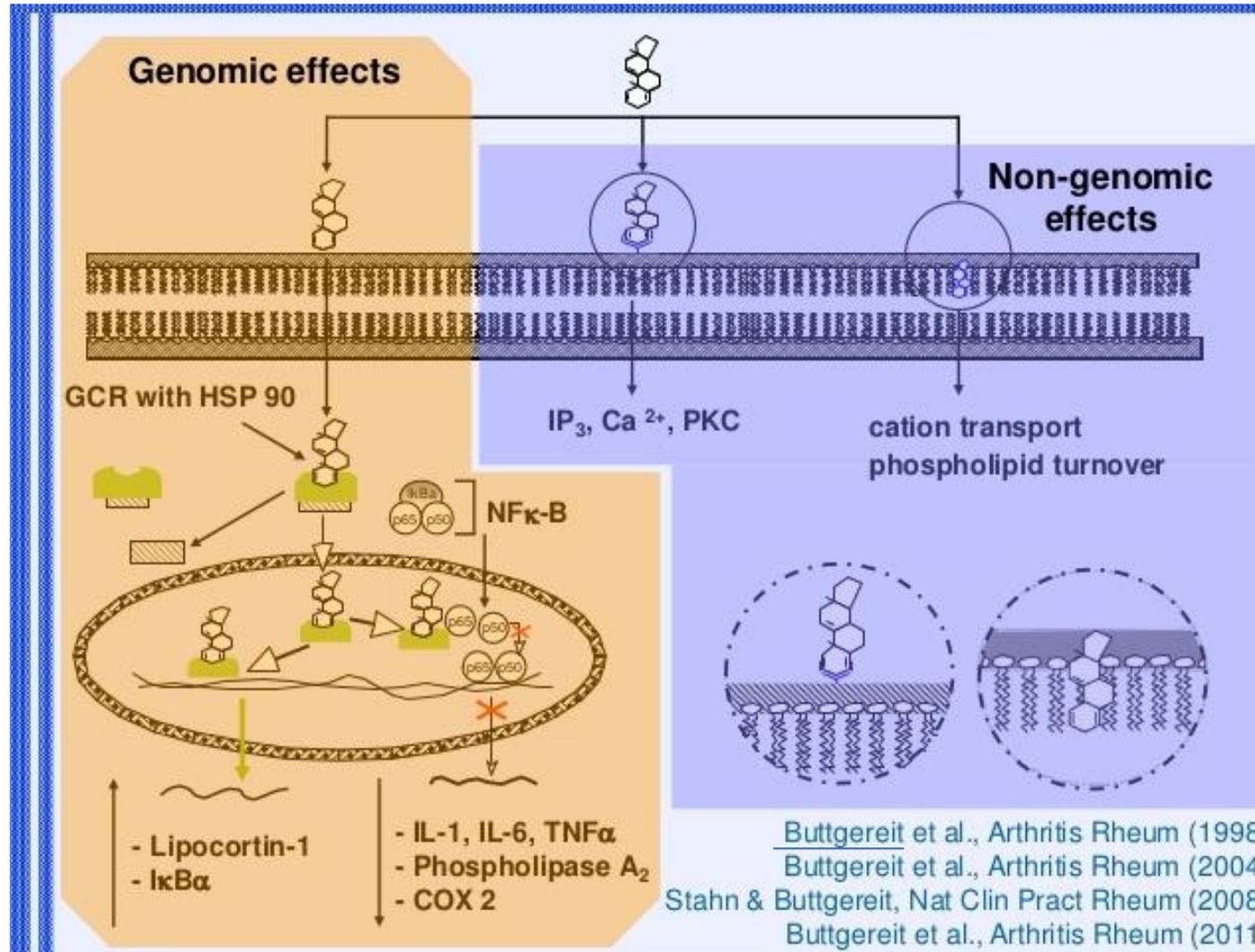
N = 1,874 SLE-Patienten; 9,485 person-years;
134 CVEs (= 14.1/1000py) = 2.66 x Framingham!

Prednisone use	Observed number of CVE	Rate of events/1000 person years	Age-adjusted rate ratios (95% CI)	P value
Never taken	22	13.3	1.0 (reference group)	
Currently taking				
1-9 mg/d	32	12.3	1.3 (0.8, 2.0)	.31
10-19 mg/d	31	20.2	2.4 (1.5, 3.8)	.0002
20+mg/d	25	35.4	5.1 (3.1,8.4)	<.0001

Madger et Petri, *Am J Epidem*, 2012

Ab 10mg > doppeltes kardiovaskuläres Risiko

GC: Wirk-Mechanismus



„Transactivation“
 Stoffwechsel Nebenwirkungen

„Transrepression“
 Antientzündliche Wirkung

Kortisonpräparat, das nur antientzündlich wirkt, nur wenig Nebenwirkungen

EULAR 2015; SAT0221

Buttgereit et al.

SAT0221

EFFICACY AND SAFETY OF PF-04171327, A NOVEL DISSOCIATED AGONIST OF THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR (DAGR): RESULTS OF A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY

F. Buttgereit¹, V. Strand², E. B. Lee³, D. McCabe⁴, S. Kolluri⁴, B. Tammara⁵, R. Rojo⁶, J. Hey-Hadavi⁴

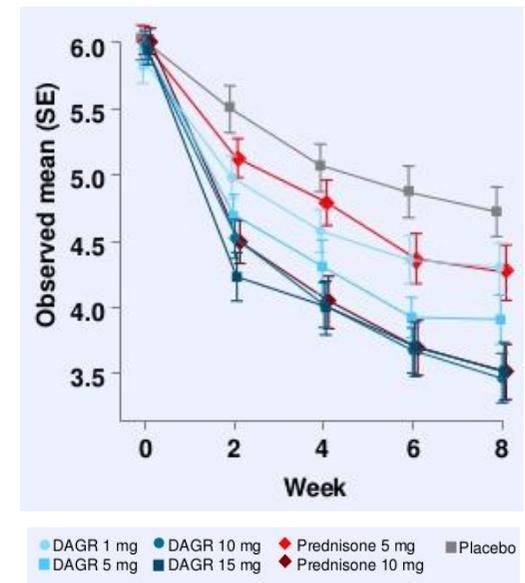
¹Charité University Hospital, Berlin, Germany, ²Stanford University, Palo Alto, CA, United States, ³Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, Republic Of, ⁴PFIZER, New York, New York, ⁵PFIZER, Collegeville, PA, ⁶PFIZER, Groton, CT, United States

Objectives: PF-04171327, a DAGR, represents a first-in-class compound under investigation for the treatment of rheumatoid arthritis. The aim was to test the above hypothesis that this novel drug preferentially exerts transrepression mediated effects thereby inducing potent therapeutic activity with reduced adverse effects.

Methods: 323 adult patients with active RA (≥6 TJC and 6 SJC plus CRP ≥0.7 mg/dL) receiving MTX were randomized to receive DAGR 1, 5, 10 or 15 mg, prednisone (pred) 5 or 10 mg, or placebo (PBO) QD for 8 weeks followed by a 4-week taper period, and an ACTH stimulation test at Week 13. Use of GCs within 6 weeks of screening was prohibited. Efficacy analyses included characterization of dose-response at Week 8 for primary and secondary efficacy endpoints: ACR20 and DAS28-4(CRP). Effects on bone formation (P1NP, osteocalcin) and resorption (uNTX/uCr, sCTX) biomarkers, fasting plasma glucose and HbA1c were assessed for safety in addition to AEs and laboratory tests.

Results: Based on ACR20 responses, DAGR 10 and 15 mg QD were superior (by 20% with 80% confidence) to PBO; and DAGR 15 mg QD was non-inferior (by a margin of 5% with 80% confidence) to pred 10 mg QD. DAS28-4(CRP) results were consistent with ACR20 responses. 1, 5, 10 and 15 mg QD doses of DAGR were comparable to pred 5 mg QD in bone formation; with small decreases in HbA1c in these predominantly non-diabetes patients. No clear trends or dose-response were seen in bone resorption markers. Prompt HPA axis recovery was evident at Week 13 in all patients. All DAGR doses were well-tolerated (comparable to PBO and pred doses), with no safety signal identified.

Conclusions: The aggregate efficacy analysis demonstrated that both DAGR 10 and 15 mg QD have efficacy superior to PBO and comparable to pred 10 mg QD, with bone and glucose effects comparable to pred 5 mg QD. All DAGR doses were safe and well-tolerated. This 8-week RCT provides first clinical evidence to demonstrate that PF-04171327 increases the transrepression/transactivation ratio, thereby improving the GC benefit-risk ratio compared with prednisone in RA patients.



Leider noch nicht in SLE getestet!

SLE therapie: Hydroxychloroquin (Quensyl / Plaquenil)

- Antimalariamittel: **Hydroxychloroquin weniger toxisch as Chloroquin!!!!!!**
- Seit 1955 FDA registriert für lupus (Haut, Gelenke)
- Dosis: max. 5mg/kg → Retinopathie 5% nach 10 Jahren
- Regelmäßige Augenkontrollen!!

Table 5 Effects of antimalarials in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) graded according to the quality of evidence⁷

Quality of evidence	AM
High:	
Reduction of SLE activity (also in pregnancy)	CQ/HCQ
Reduction of mortality	CQ/HCQ
Moderate:	
Increase in BMD	HCQ
Protective effect on thrombotic events	CQ/HCQ
Protective effect on irreversible organ damage	HCQ
Low:	
Reduction of severe flares	HCQ
Adjuvant effect for achieving LN remission	HCQ
Beneficial effect on serum lipid levels	CQ/HCQ
Protective effect on osteonecrosis	HCQ
Delaying the evolution to SLE	HCQ
Protective effect on cancer	CQ/HCQ
Very low:	
Reduction of 1–25 (OH) ₂ vitamin D levels	HCQ
Reduction of atherosclerosis	CQ/HCQ

AM, antimalaria; BMD, bone mineral density; CQ, chloroquine; HCQ, hydroxychloroquine; LN, lupus nephritis.

→ **Senkt Sterberate und verhindert allgemeines Aufflammen!**

→ **Verbessert Knochendichte**

→ **Verhindert Organschäden**

→ **Besserer Verlauf von Lupusnephritis**

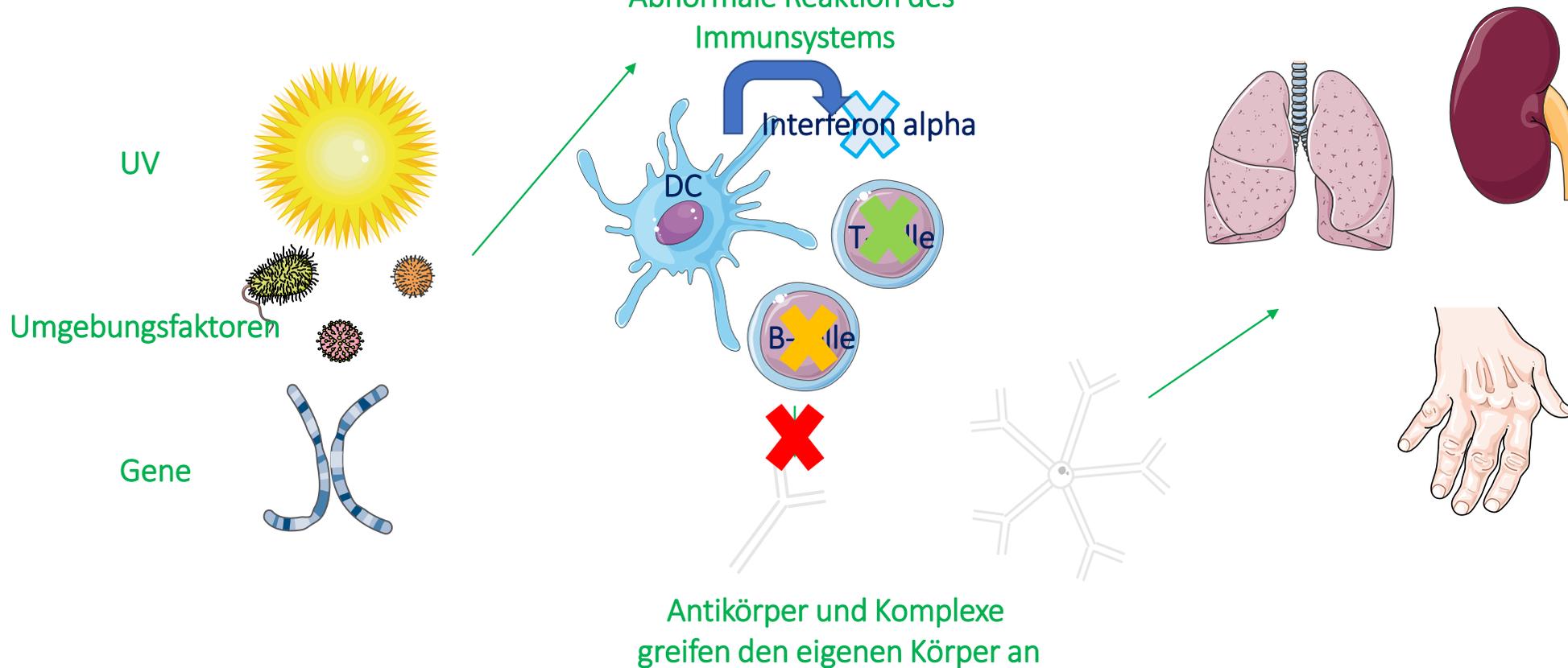
→ **Verbesserung der Blutfettwerte und Blutzucker!**

SLE: Behandlung: Biologika

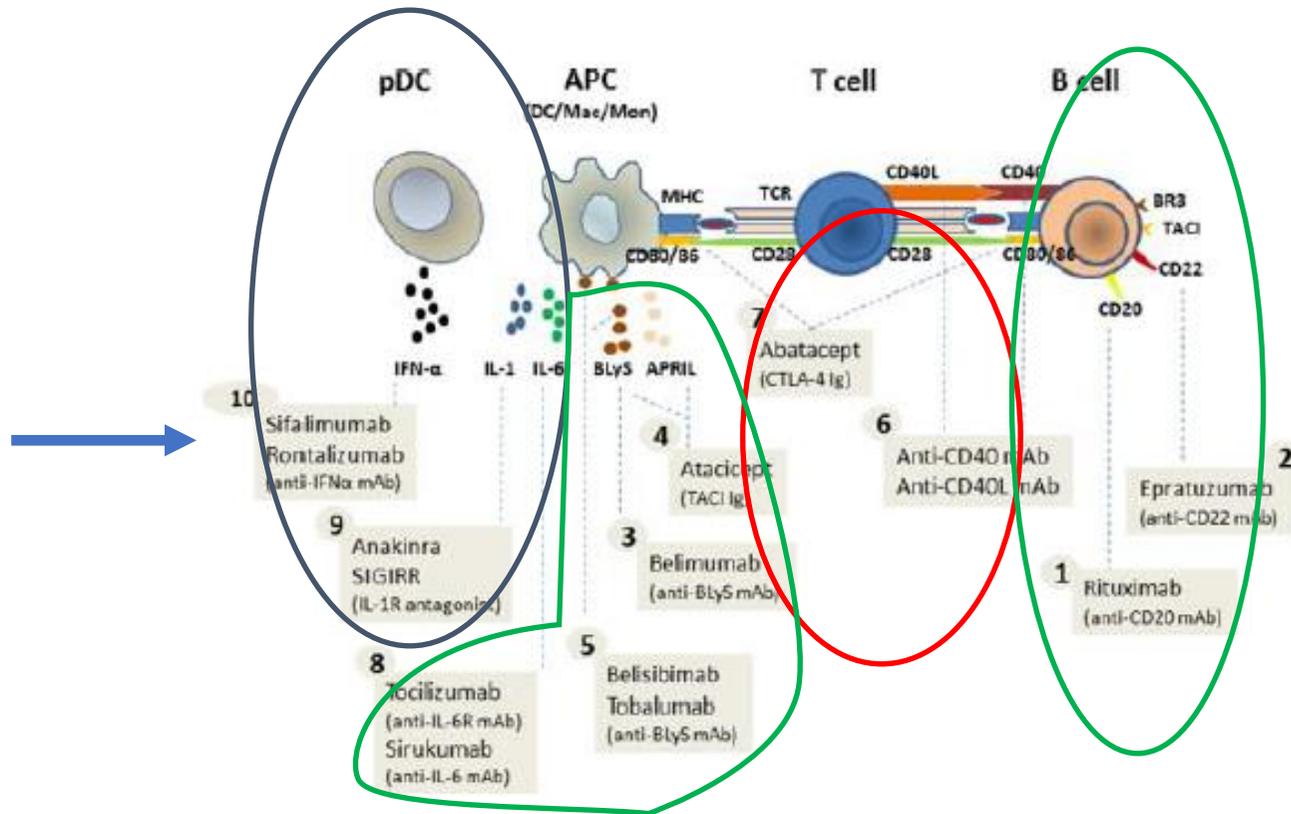
→ Anti B-zellen: Rituximab, Belimumab

Experimentell anti-T-zellen, anti-Interferon

Abnormale Reaktion des Immunsystems



Therapie SLE jetzt → Zukunft: Biologika



Therapie SLE jetzt : Biologika

B-zell Depletion: Rituximab

- Refraktärer SLE: (Ramos–Casals et al, Lupus 2009) **klinischer Effekt in 91% der Patienten** (Niere, Gelenke, Haut, Blut) in einem systematischen review;
- Französisches Rituximab Register (2010): Ansprechrate: 71% (Verbesserung der Krankheitsaktivität)
- **ABER: LUNAR-Studie (Patienten mit Lupusnephritis) und EXPLORER-Studie (keine Nierenbeteiligung) waren negative (kein signifikant besserer Effekt von Rituximab ggüber Placebo)**

Therapie SLE jetzt : Biologika

B-zell Stimulationshemmung: Belimumab

- Reduktion von Krankheitsaktivität
- Reduktion von flare-Anzahl
- Reduktion von Autoantikörpern und Komplementverbrauch
- Reduktion von Prednisongebrauch
- Zunahme Lebensqualität
- Wenig Nebenwirkungen!

Besonders effektiv bei hoher Krankheitsaktivität, niedrigem Komplement, hohem Titer anti-dsDNA und hoher Prednison dosis

SLE: Behandlung: Biologika: nahe Zukunft anti-Interferon

- Sifalimumab: anti-IFN- α monoklonaler Antikörper;
Phase II: 430 Patienten: milde / mäßige SLE-aktivität, 1x/Monat Spritze + Standard of care
signifikante klinische Verbesserung (Krankheitsaktivität) bei 52 Wochen!
→ besonders: Haut und Gelenke
- Anifrolumab: Angriffspunkt: IFN α Rezeptor → nicht nur IFN α , sondern ALLE Interferon Klasse I
→ größere immunologische Wirkung
Phase II: 305 Patienten: milde / mäßige SLE-aktivität, 1x/Monat Infusion + Standard of care
signifikante klinische Verbesserung (Krankheitsaktivität) bei 52 Wochen!

bei beiden: Risiko für **Herpes Zoster erhöht!**

SLE: Behandlung: ferne Zukunft

P140 (LUPUZOR): phosphoryliertes Analogon von U1-70K snRNP

→ Phase IIb: 149 Patienten

→ Krankheitsaktivität nach 12 Wochen bei 62% vs. 39% Placebo gesunken

SLE “Monitoring”: Standard of Care (Europäische Empfehlungen)

1. **“Patient assessment” (was wie oft erheben?):** Krankheits-aktivität, quality of life, Komorbiditäten und Medikamententoxizität bei jedem Besuch (z.B. mit Scores!) messen, Organschade 1x/Jahr
2. **“Cardiovascular risk factors” (kardiovaskuläres Risiko erheben):** 1x/Jahr bestimmen (Rauchen, BMI, Cholesterin, Zucker.....)
3. **“Other comorbidities” (Komorbiditäten): Osteoporose:** Calcium / Vitamin D Sport und Nikotin erheben → nach nationalen Leitlinien;
Krebs: nach nationalen Leitlinien erheben
4. **“Infection risk” (Infektionsrisiko):** Screening: Tbc, HIV, HCV je nach Risiko (bes. vor Immunsuppression), auch CMV je nach Situation.
Impfung: inaktiver Impfstoff: Grippe / Pneumokokken empfohlen.
Check regelmäßig: Neutrophile < 500/mm³, Lymphozyten < 500/mm³, und IgG < 5g/l
5. **“Frequency of assessments” (wie oft zur Kontrolle?) :** bei inaktivem SLE ohne Komorbiditäten, ohne Schäden: alle 6-12 Monate
6. **“Laboratory assessment” (Laborbestimmungen):**
Beginn: ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, anti-phospholipid, C3, C4,
Wiederholung Antiphospholipidantikörper: vor Schwangerschaft, OP, Pille, oder bei neuem Neuro-event
Wiederholung anti-Ro und anti-La Antikörper vor Schwangerschaft
Übriges: inaktive SLE patienten: alle 6–12 Monate: Blutbild, BSG, CRP, Albumin, Kreat, Harnanalyse, C3 C4, dsDNA und Harnsediment
7. **“Mucocutaneous involvement” (Haut/Schleimhautbetroffenheit):** klassifizieren in LE-spezifisch, LE-unspezifisch, LE-mimickers, Medikamenteninduziert (erfassen z.B. durch den CLASI)
8. **“Kidney” (Nierenbetroffenheit evaluieren):** bei erhöhtem Kreat: Evaluation von Sediment, Protein/Kreat Ratio, Nieren-Ultraschall → ev. Biopsie. Bei gesicherter Nierenbetroffenheit: Protein/Kreatinin ratio (oder 24 h Harn) und C3, C4, anti-dsDNA, Harnsediment, Blutdruck alle 3 Monate, mind für 2-3 Jahre
9. **“Neuropsychiatric manifestations”:** Monitoring von möglichen Symptomen durch Anamnese
10. **“Eye assessment” (Augenbeurteilung):** bei GC (=Kortison) oder Antimalariamittel:
am Beginn und wenn high risk: jährlich, wenn low risk: 5-jährlich