SÚČASNÉ TERAPEUTICKÉ POSTUPY PRI SLE

J. Rovenský

Systémový lupus erythematosus

- chronické zápalové ochorenie
- porucha autoimunitného systému charakterizovaná tvorbou autoprotilátok proti intracelulárnym antigénom
- polysymptómový, variabilný klinický obraz
- kožné, kĺbové a orgánové postihnutie
  (CNS, obličky, pľúca, srdce, cievy)
- výskyt v každom veku
- rozmanitý priebeh a prognóza

Etiopatogenéza

- Genetické
- Exogénne
- Hormonálne
- Vek

- porucha imunolog. homeostázy
- aktivácia imunokomp.buniek
- tvorba autoprotilátok
- imunokomplexy

Poškodenie tkanív

SLE

Diagnostické kritéria SLE (Tan a spol., 1982; doplnené: Hochberg, 1997)

1. Erytém tváre	Erytém motýľovitého tvaru
2. Diskoidný erytém	Diskoidné morfy
3. Fotosenzitivita	Reakcia na slnečné žiarenie
4. Defekty ústnej sliznice	Defekty v ústach alebo nosohltane
5. Artritída	Neerozívna artritída 2 alebo viac kĺbov
6. Serozitída	a) pleuritída alebo b) perikarditída c) peritonitída
7. Obličkové postihnutie	proteinúria viac ako 0,5 g/24 h alebo bunkové valce
8. Neurologické postihnutie	a) kŕče b) psychóza
9. Hematologické poruchy	a) hemolytická anémia alebo b) leukopénia alebo c) lymfopénia alebo trombocytopénia
10. Imunologické poruchy	a) anti-dsDNA pozitivita alebo a) anti-Sm alebo b) antifosfolipidové p (ACLA, LA, BWR)
11. Antinukleárne	abnormálny titer antinukleárnych protilátok

Liečba lupusovej nefritídy

- kortikosteroidy
- kombinácia s ďalšími imunosupresívami
- cytotoxické lieky (azatioprin, cyklofosfamid, pulzy cyklofosfamidu)
- cyklosporín A
- intravenózne imunoglobulíny
- Plazmaferéza
- Blokáda B buniek

Všeobecné opatrenia potrebné v priebehu liečby SLE

- vyhýbanie sa stresu (primeraný oddych)
- ochrana pred slnečným žiarením
- kontrola infekcie (zvýšená pozornosť u pac. so SLE pri horúčke, vakcinácia pri cestách do cudziny, očkovanie proti chrípke, pneumokokovou vakcínou, dôležitá profylaxia pri zubných a chirurgických zákrokoch)
- tehotenstvo (antikoncepcia počas aktívnej choroby, antikoncepcia v čase užívania cytotoxických liekov, vyhýbať sa antikoncepčným prostriedkom so strednou a vysokou dávkou estrogénov)

Zásady liečby SLE

S L E

oligo-sympt. | kožné kĺbové | orgánové postihnutie

serozitída | GN CNS kAFS

nové lieč. postupy

kombinácie

nefarmakologická a biologická

imunosupresíva (imunomodulanciá)

glukokortikoidy

antimalariká

nesteroidové antiflogistiká

všeobecné zásady (poučenie, denný režim, rhb, strava)

Liečba glukokortikoidmi

- **Indikácia** - je vysoká zápalová aktivita (humorálna, autoprotilátková, teploty), prejavy SLE ohrozujúce život, ako je glomerulonefritída, postihnutie CNS, vaskulitída, trombocytopénia a hemolytická anémia.
- **Dávkovanie a spôsoby podávania** - závisia od závažnosti prejavov choroby.

  Závažné komplikácie pri SLE - prednizón - 50 až 100 mg p.o. denne, dávka glukokortikoidov by sa mala znižovať o 10 % po každých 7 až 10 dňoch; rýchlejšia redukcia by mohla mať za následok reaktiváciu SLE.

  V situáciach ohrozujúcich život - intravenózna pulzná liečba metylprednizolónom (500 mg metylprednizolónu v 0,9 % fyz. roztoku alebo 5 % roztoku dextrózy sa podávajú viac ako 30 min každých 12h celkovo 3 až 5 dní alebo v jednej dávke 1 000 mg raz za 24 h - celkovo tri infúzie)

Liek	Počiatočná dávka	Udržovacia dávka	Hlavný účinok	Nežiadúci vedľajší účinok	Výskyt v %
Cyklofosfamid	1-3mg/kg/deň alebo 8-20mg/kg iv 1x mesačne + Mesna	0,5-2 mg/ kg/deň alebo 8-20mg iv. každých 6-12 týždňov Mesna alebo denne AZA	ako AZA Pravdepodobne účinný u väčšej chorých	Supresia kostnej drene Leukopénia Infekcia Malignity Cystitída Neplodnosť Menopauza Nauzea Alopécia	5 30 30 5 15 50 50 20 20

K dosiahnutiu účinku nutné podávať 6-12 mesiacov

Počiatočná dávka	*Udržiavacia dávka*
6-7 mesačných pulzov: 500 - 1000 mg/m^2 povrchu tela s/bez pulzom methylprednizolónom (alebo kortikosteroidy v dennej dávke)	Štvrťročné pulzy: ▪ 2 roky alebo ▪ 1 rok po dosiahnutí remisie

(Petri M, Lupus (2004) 13: 366-371)

Liek	Počiatočná dávka	Udržovacia dávka	Hlavný účinok	Nežiadúci vedľajší účinok	Výskyt v %
Azatioprin	1-3mg/kg/deň	1-2 mg/kg/deň	Pravdepodobne znižuje zápalové vzplanutie Znižuje sklerotizáciu obližiek Znižuje potrebnú dávku kortikoidov	Supresia kostnej drene	5
				Leukopénia	15
				Infekcie (zvl. herpes zoster)	10
				Malignity	5
				Neplodnosť	15
				Menopauza	10
				Poškodenie pečene	5
				Nauzea	

Liek	Počiatočná dávka	Udržovacia dávka	Hlavný účinok	Nežiadúci vedľajší účinok	Výskyt v %
Kombinovaná liečba	1,5-2,5 mg/kg/deň perorálne	1-2 mg/kg/deň perorálne	Pravdpodobne účinnejší ako jedna látka	Infekcie a ďalšie	40
				Cystitída	15
Azatioprin a Cyklofosfamid	1,5-2,5 mg/kg/deň perorálne	1-2 mg/kg/deň perorálne			

K dosiahnutiu účinku nutné podávať 2-16 týždňov

30-ročné skúsenosti s cyklofosfamidom

National Institutes of Health (NIH) trials:

- Vysoké dávky i.v. cyklofosfamidu :
- Nemá vplyv na prežívanie pacientov,
- Má množstvo nežiadúcich účinkov
- Je nevhodným rizikom kvôli predčasnej menopuazy

Euro-Lupus Nephritis Trial :

- Dostatočná nízka dávka i.v. Cyklofosfamidu redukuje výskyt ťažkých infekcií
- Kombinácia napr. s mykofenolátom mofetil má menej vedľajších účinkov a spohľalivo indukuje remisiu

(Houssiau F, Lupus (2007) 16: 212-216)

Dlhodobá liečba cyclosporínom A

Cyclosporin A v dávke 3,5 mg/kg/deň u 9 pacientov s SLE a LN neodpovedajúcich na liečbu cyklofosfamidom alebo azatioprínom

Pacienti dostávali A 24 mesiacov.

↓

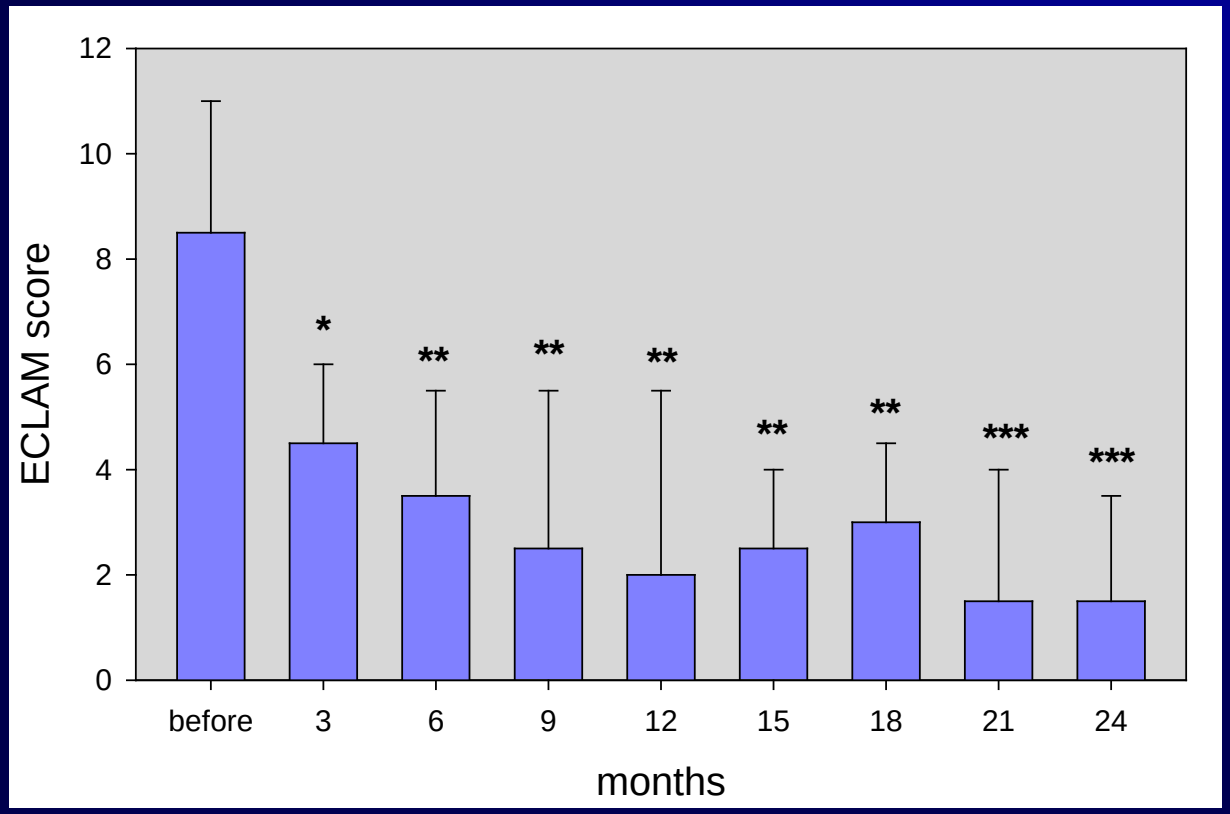
Potlačenie aktivity SLE

Zníženie dennej dávky kortikosteroidov (u 7 z 9 pts)

Zníženie dávky cyclosporin A (u 8 z 9 pts)

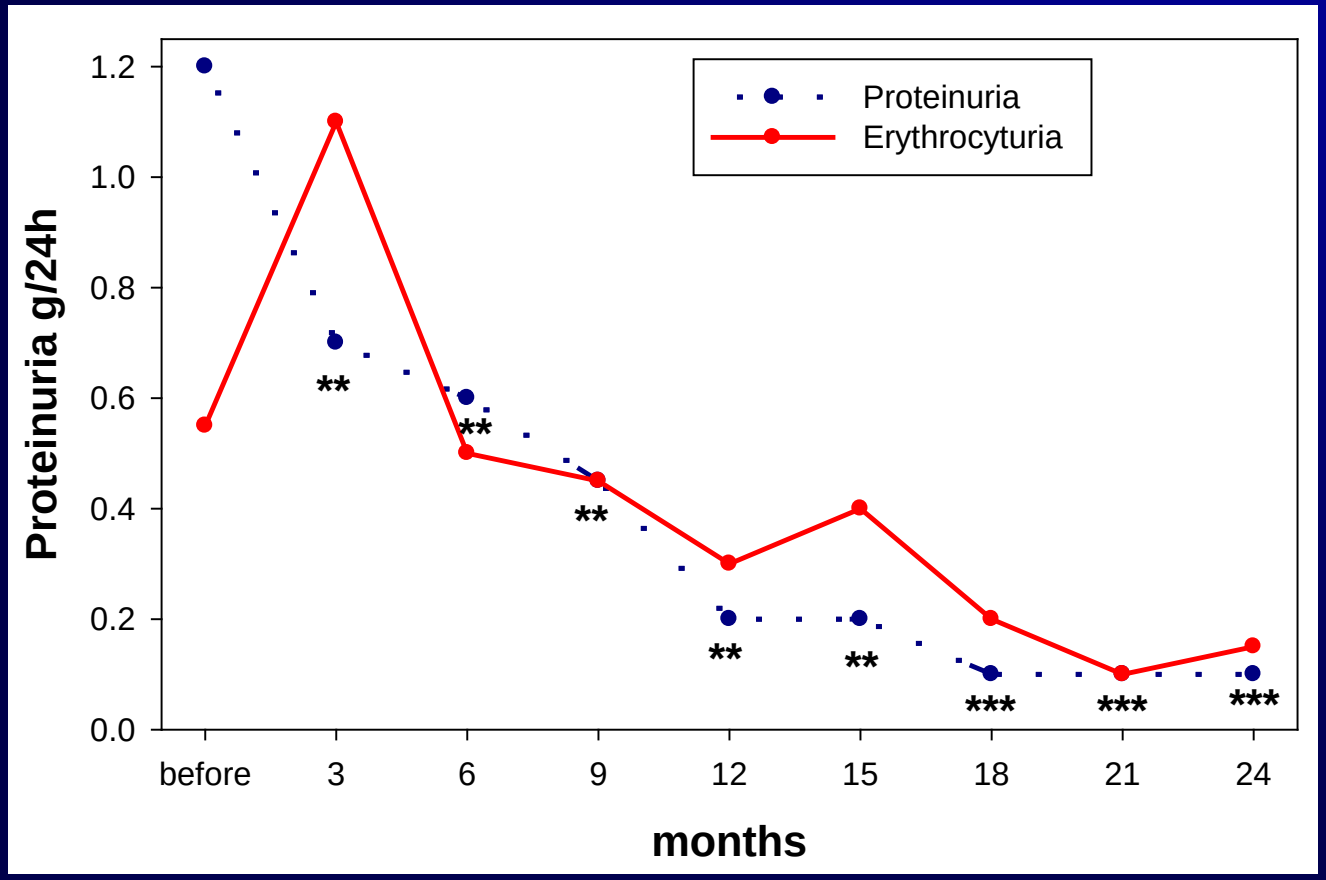
(Lukáč J, Rovenský J, Rauová Ľ, Cebecauer L, Máliš F, National Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, Slovak Republic)

Skóre klinickej aktivity SLE (ECLAM) u pacientov liečených cyclosporin A



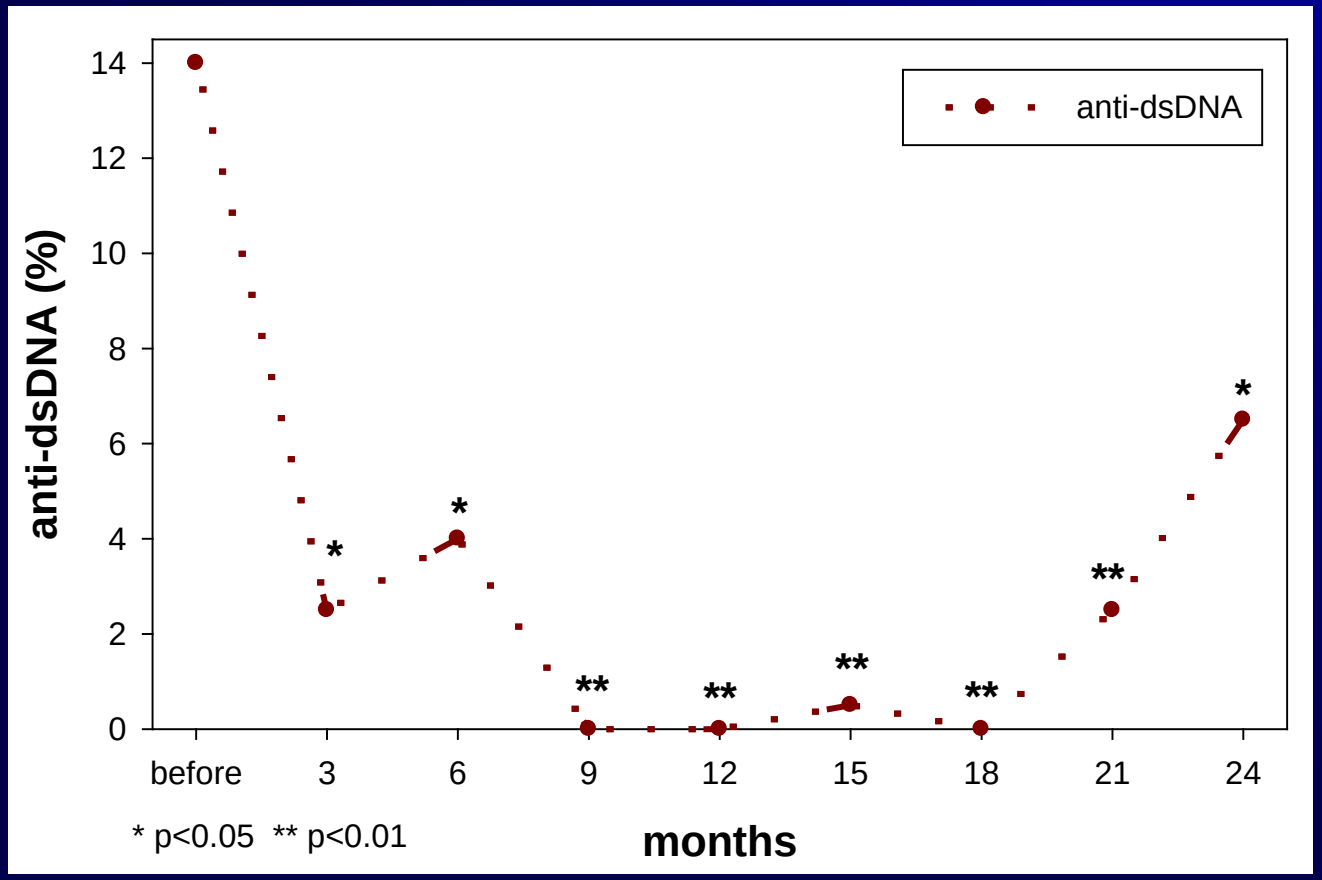
Zníženie ECLAM skóre u 8 zo 9 pacientov

Proteinúria and erytrocytúria u pacientov s SLE a LN terapie s CyA



Potlačenie LN so signifikantnen zníženou proteinúriou ($p<0.001$) u 8 z 9 pacientov

anti-ds DNA u pacientov s SLE počas terapie CyA



Zvýšenie dsDNA bolo u 6 patcientov normalizované, bolo pozorované i zníženie aDNP u 4 z 6 pacientov a zvýšenie hladiny komplementu u 5 zo 6 pacientov

Dlhotrvajúca liečba SLE cyclosporinom A

Môže spôsobovať:

• nefrotoxicitu,

• vedľajšie účinky ako hypertrichóza hyperplázia gingív, hypertenzia nemusia viesť k ukončeniu terapie cyclosporin A

Dávka 3,5 mg/kg, cyclosporin A sa ukázala ako efektívna k potlačeniu klinickej a imunologickej aktivity SLE a LN

Ak je potrebná terapia CyA dlhšie ako jeden rok, je nutné monitorovanie

pacienta, aby sa zamedzil prejavy nefrotoxicity

(Lukáč J, Rovenský J, Rauová Ľ, Cebecauer L, Máliš F, National Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, Slovak Republic)

„High-dose“ IVIG na liečbu lupus nefritídy – terapeutická imunomodulácia

Systémový lupus erythematosus:

- Je multisystémové autoimunitné ochorenie
- So širokým spektrom rôznych klinických manifestácii
- Náročný menežment diagnostiky a terapie

IVIg reprezentujú imunoregulačné látky so schopnosťou kontroly SLE s predpokladom minimálnych infekčných komplikácii. Využitie IVIg je najmä na liečbu renálneho postihnutia, na rezistentné formy glomeronefritídy

(Rauova L, Lukac J, Levy Y, Rovensky J, Shoenfeld Y, Lupus (2001) 10: 209-213)

Liečba vysokými dávkami intravenózne podávaných imunoglobulínov (IVIg) je liečbou voľby pri SLE s lupusovou nefritídou rezistentnou na imunosupresívnu liečbu, pri SLE s antifosfolipidovým syndrómom a opakovanými potratmi (túto terapiu možno podávať i počas tehotenstva), pri SLE s trombocytopenickou purpurou a pri vážnych infekčných komplikáciách pri SLE a iných systémových chorobách spojivového tkaniva.

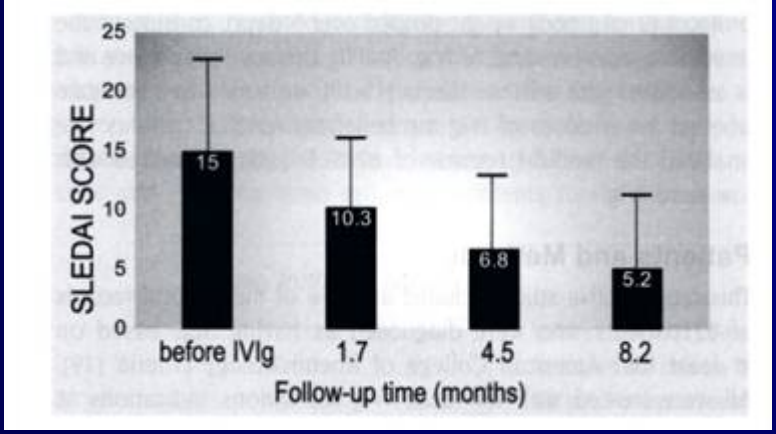
(Levy Y, Sherer Y, George J, Rovensky J, Lukac J, Rauova L, Poprac P, Langevitz P, Fabbrizzi F, Shoenfeld Y, Semin Arthritis Rheum (2000) 29: 321-327)

Klinické manifestácie SLE úspešne liečené IVIg

- Trombocytopenia
- Leukocytopenia
- Pancytopenia
- Autoimmune hemolytic anemia
- Pure red cell aplasia
- Myelofibrosis
- Acquired factor VIII inhibitor
- Pleural effusion
- Pneumonitis
- Pericarditis
- Myocarditis with cardiogenic shock
- Cerebritis
- Psychosis
- Polyradiculoneuropathy
- Lupus nephritis
- Secondary antiphospholipid syndrome

Nízke dávky (0,5g/kg) i.v. Immunoglobulin pri SLE: retrospektívna analýza 62 pacientov

- Sú i nízke dávky IVIg účinné ?



✓ zníženie aktivity ochorenia hodnoteného SLEDAI skórom

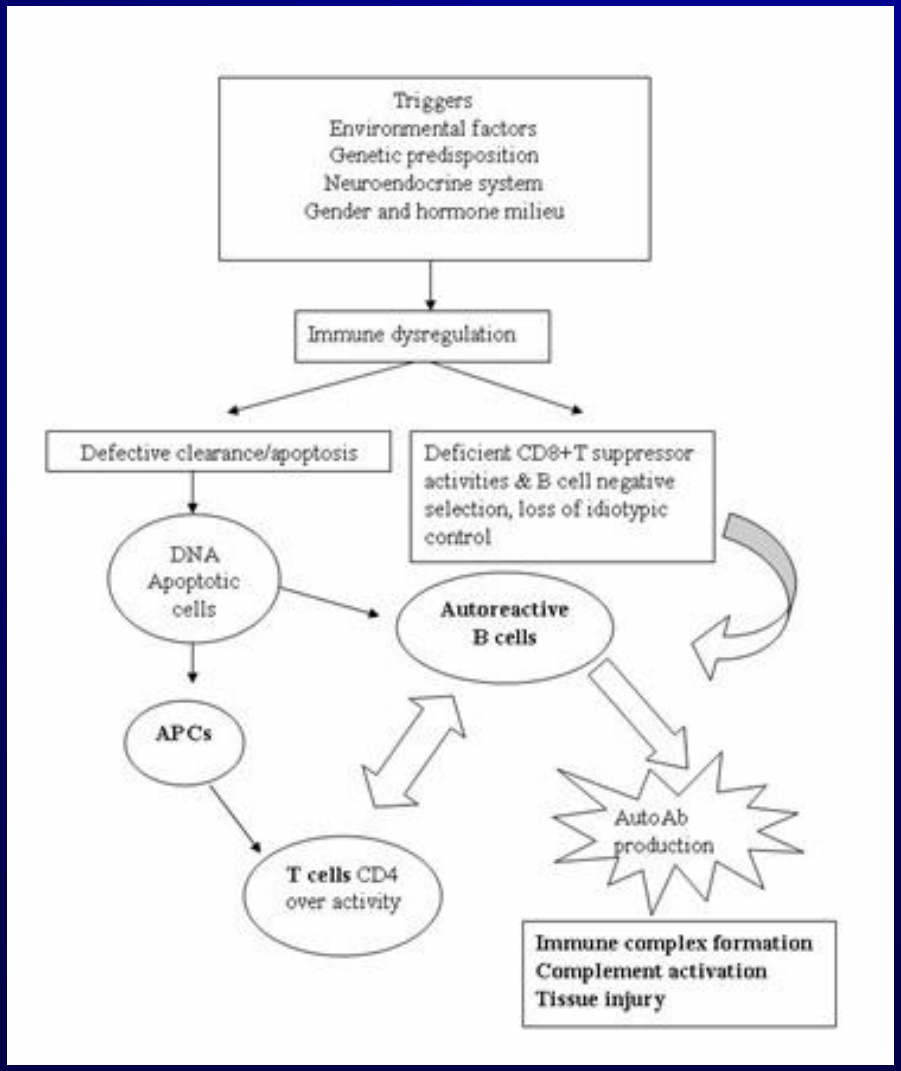
✓ thrombocytopénia, alopécia a vaskulitída neovplyvnená terapiou IVIg

Aj **nízke dávky IVIg** môžu potlačiť klinické prejavy a táto forma terapie je finančne menej náročná ako podávanie vyšších dávok IVIg

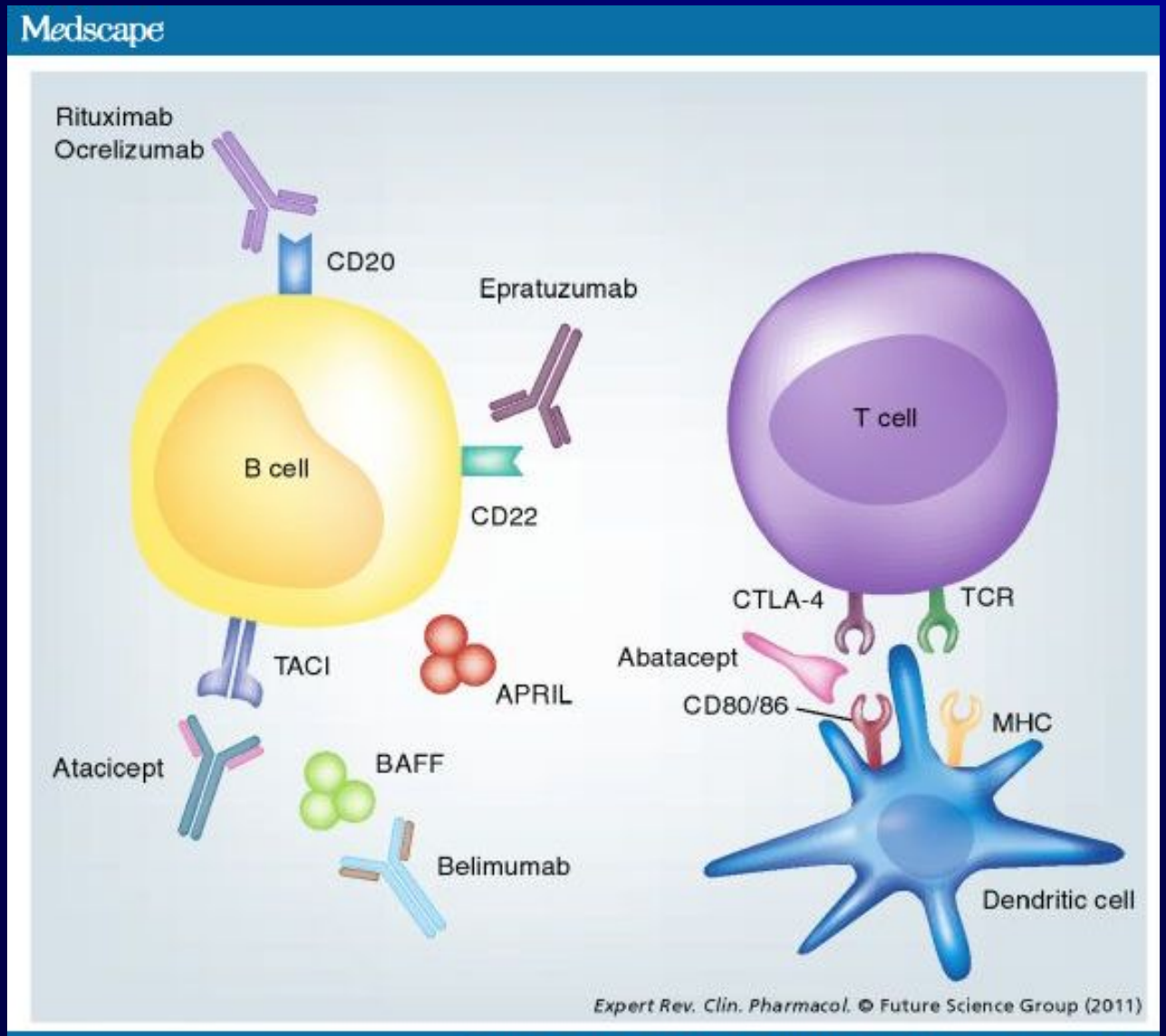
Sherer Y, Keuchler S, Jose Scali J, Rovensky J, Levy Y, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y, Isr Med Assoc J (2008) 10(1): 55-57

Nové trendy terapie SLE

- Vychádzajú z nových poznatkov o patogenéze SLE - **dominantná úloha B-lymfocytov** - ich polyklonová aktivácia vedie k hyperglobulinémii, produkcii autoprotilátok a vytváraniu imunokomplexov



Potenciálne terapeutické ciele



Nové liečebné prostriedky pri systémovom lupus erythematosus testované v klinických skúškach

Agent	Mechanism of action
A-623	B-cell inhibition (blocks BLyS-APRIL)
Abatacept (CTLA4–Ig)	T-cell costimulation blockade (blocks CD28/B7 interaction)
AMG 577	T-cell costimulation blockade (inhibits ICOS)
AMG 811	Blocks IFN-γ activity (anti-IFN-γ mAb)
Ataticept	B-cell inhibition (blocks BLyS-APRIL)
Epratuzumab	B-cell inhibition (anti-CD22 mAb)
Glutathione	Antioxidant (*N*-acetylcysteine)
Laquinomod	Immunomodulatory agent (synthetic tolerogen)
Lupizor	Immunomodulatory agent (synthetic tolerogen)
NNC 0152	Blocks IFN-α activity (anti-IFN-α mAb)
Rapamycin	mTOR inhibition
Rontalizumab	Blocks IFN-α activity (anti-IFN-α mAb)
Vitamin D	Immunomodulatory agent

APRIL: A proliferation-inducing ligand; BLyS: B-lymphocyte-stimulator protein; ICOS: Inducible costimulator; mAb: Monoclonal antibody.

Ciele biologickej liečby SLE

- Nájsť správnu liečbu na ochorenie za účelom predĺženia obdobia, kedy dôjde k orgánovému poškodeniu
- Upraviť primeranú úroveň liečby za účelom kontroly alebo zastavenia aktivity zápalového ochorenia, a tým minimalizovať vedľajšie účinky a riziko infekcie
- Predchádzať ďalšiemu orgánovému poškodeniu
- Upraviť denný výkon pacienta a jeho kvalitu života

Kalunian K, Merrill JT. Curr Med Res Opin. 2009;25:1501-14.

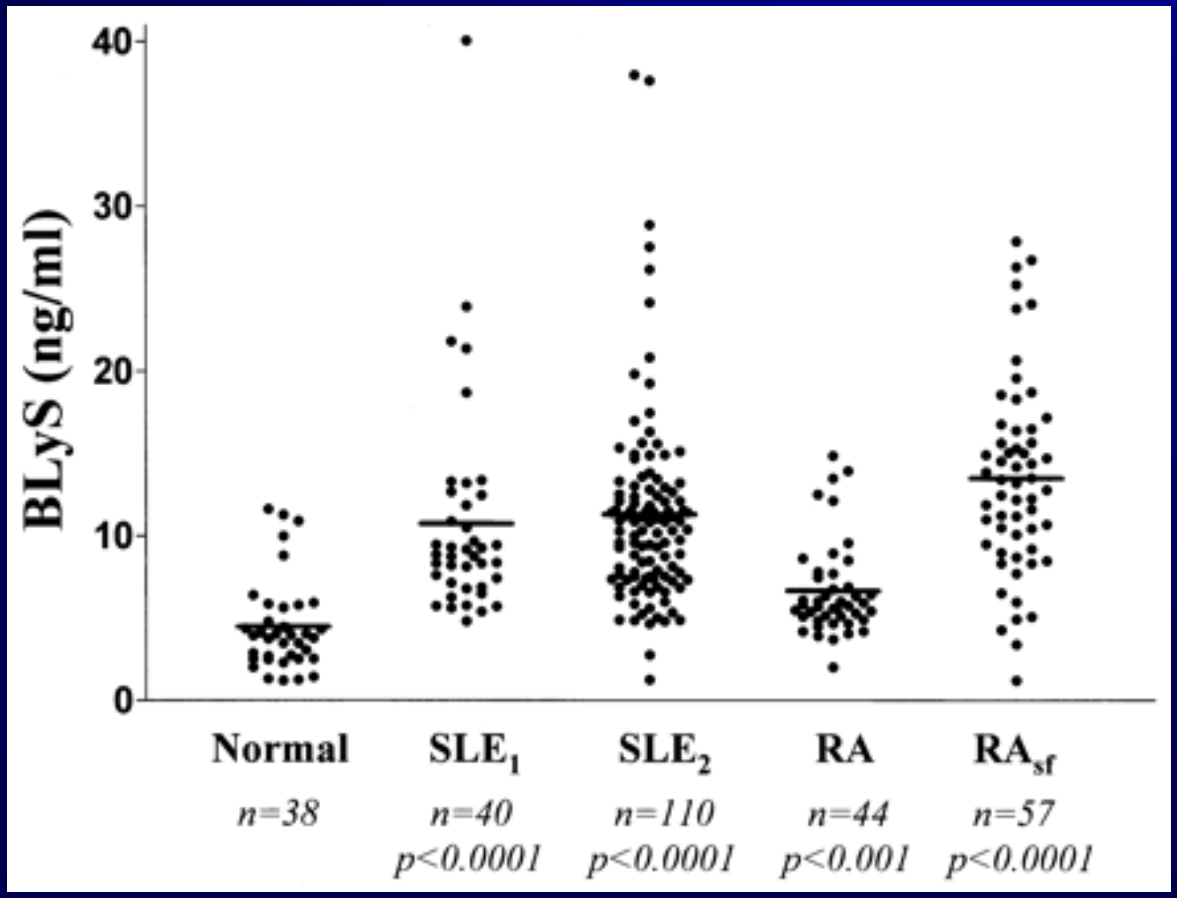
Hladiny BLyS pri autoimunitných ochoreniach

- Štúdie na transgénnych myšiach ukázali, že:[1]
  - „Overexpresia“ BLyS môže indukovať podobné symptómy ako sa pozorujú u SLE a Sjögrenovom syndróme
  - Genetická delécia BCR alebo BLyS výrazne poškodzuje vývoj B-buniek
- **V klinických štúdiach boli pozorované zvýšené hladiny BLyS u pacientov s autoimunitnými chorobami, vrátane SLE[2,3]**
  - V prierezových štúdiách 20–30% SLE pacientov malo zvýšené hladiny BLyS v porovnaní so zdravými kontrolami*
  - **U pacientov s SLE, hladiny BLyS korelovali s hladinami IgG a anti-dsDNA**

*The study by Cheema et al of 185 patients with systemic immune-based rheumatic disease included 97 SLE patients.

1. Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73. 2. Zhang J et al. J Immunol. 2001;166:6-10. 3. Cheema G et al. Arthritis Rheum. 2001;44:1313-9.

BlyS (BAFF) levels elevated in SLE



Zhang J et al, *J Immunol* 2001; 166:6-10

Belimumab

- Ľudská monoklonálna protilátka IgG1λ vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v cicavčej bunkovej línii
- Je selektívna a inhibuje biologickú aktivitu solubilného BLySu
- Inhibícia BLySu môže viesť k autoreaktívnej apoptóze B buniek

Baker KP et al. Arthritis Rheum. 2003;48:3253-65.

Imunitný systém udržiava krehkú rovnováhu B buniek

- Imunitný systém kontroluje tvorbu autoreaktívnych lymfocytov , aby sa dosiahla funkčná rovnováha potrebná pre imunitný dohľad[1]
- Na B bunkách existujú 2 typy receptorov, ktoré udržiavajú túto rovnováhu: receptor B-buniek (BCR) a receptor pre aktivujúci faktor B-buniek (tiež známy ako BLyS receptor 3 alebo BR3*)[1,2]
  - BCR spúšťa apoptózu alebo prežívanie
  - BLyS† molekuly, viazané na BR3 podporujú prežívanie B-buniek
- U autoimunitných ochorení ako SLE, sú tieto vzťahy nevyvážené: B bunky určené na apoptózu prežívajú a produkujú protilátky, ktoré vedú k poškodeniu zdravých tkanív a orgánov[1]

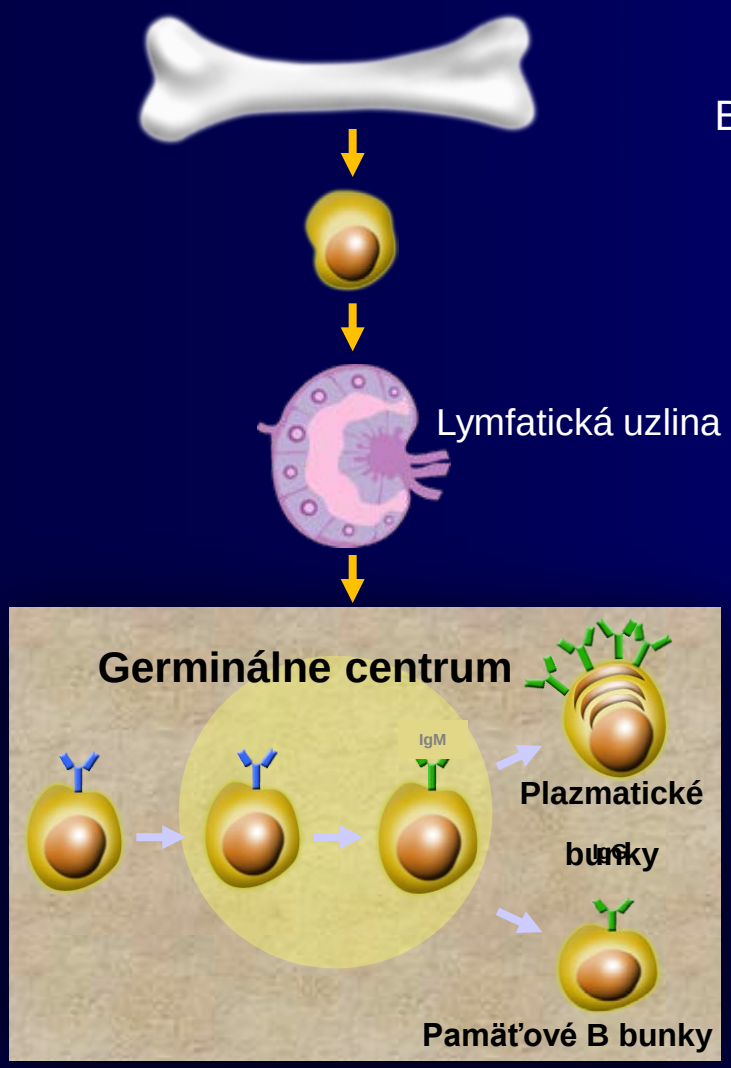
*Other nomenclature include BAFF-R and TNFRSF13C.
†Also known as BAFF, TALL-1, THANK, zTNF4, and TNFSF13B.
1. Cancro MP. Nat Rev Immunol. 2009;9:657-61. 2. Cancro MP. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

Inhibícia prežívania B-lymfocytov, inhibícia cytokínov

Pozornosť sa sústredila na neutralizáciu rastového faktora B lymfocytov - BAFF

- BAFF - člen TNF cytokínovej rodiny, je na väčšine B-lymfocytov, u SLE je dokázaná „over“ expresia
  - má efekt na prežívanie B lymfocytov, stimuluje diferenciáciu plazmatických buniek, a môže vplývať aj diferenciáciu autoreaktívnych B lymfocytov
  - Zvýšené hladiny BAFF v sére pacientov s SLE pozitívne korelujú s hladinou autoprotilátok a koncentráciou IgG

Vývoj a aktivácia B-buniek



B- bunky sa vyvíjajú z kmeňových buniek v kostnej dreni; autoreaktívne B –bunky sú normálne eliminované

↓

B-bunky opúšťajú kostnú dreň ako nezrelé bunky; autoreaktívne B –bunky sú normálne eliminované

↓

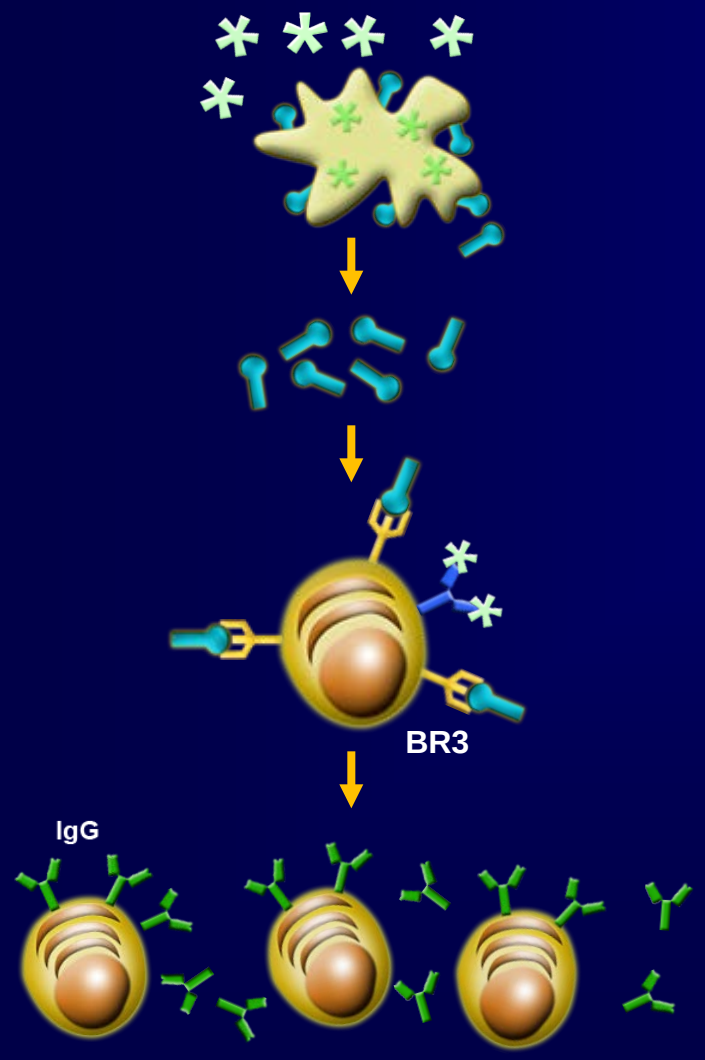
Zrelé B-bunky prechádzajú do krvi a lymfatických orgánov

↓

Po kontakte s antigénom sa B-bunky diferencujú na pamäťové a plazmatické bunky

Adapted from Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

BLyS aktivuje B bunky



Prezentácia antigénu na periférii a aktivácia monocytov vedie k uvoľneniiu BLyS

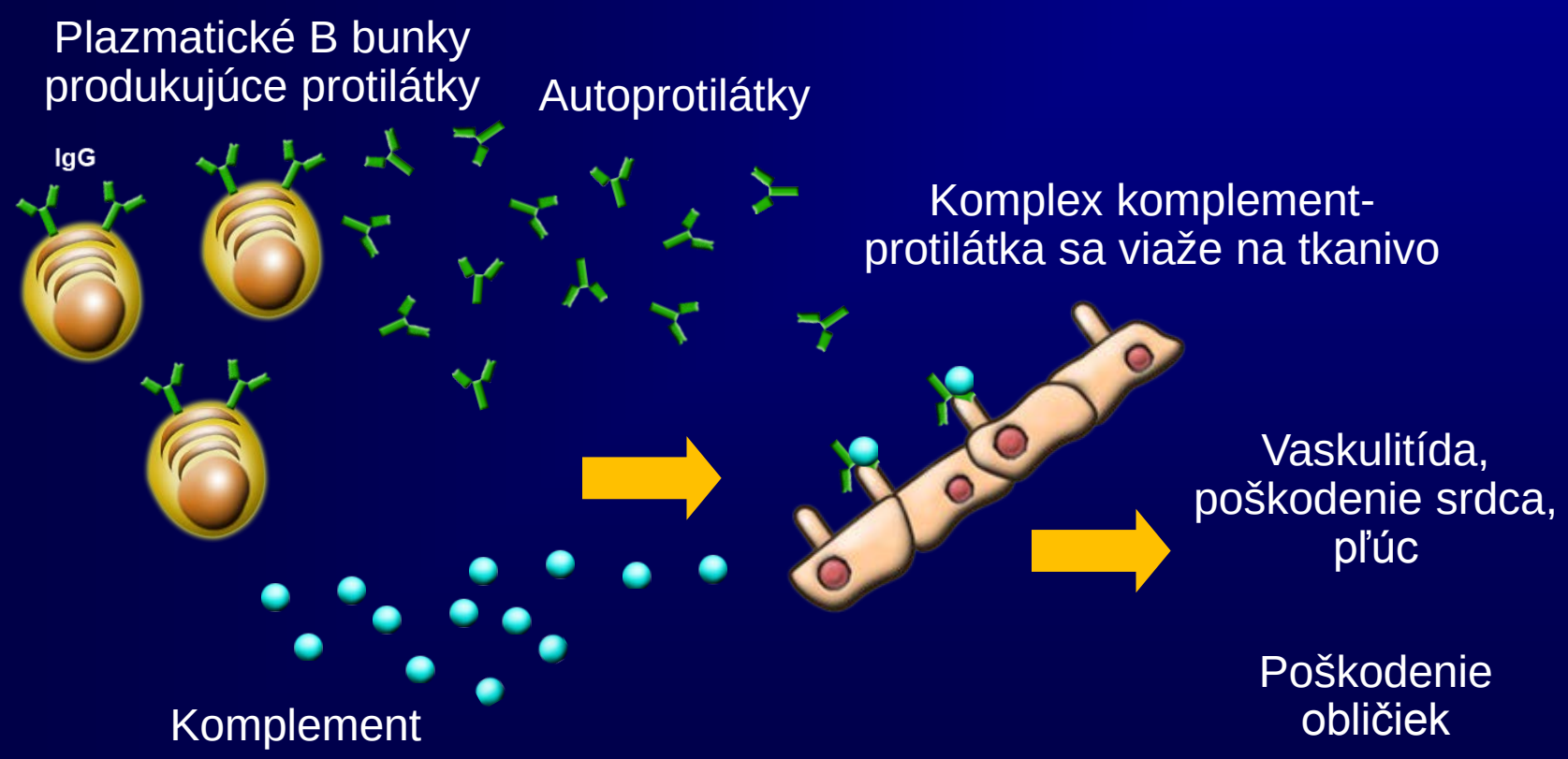
BLyS je rozštiepený do aktívnej solubilnej formy

Solubilný BLyS sa viaže a aktivuje B-bunky

Dochádza k proliferácii a diferenciácii B-buniek na protilátky produkujúce plazmatické bunky; zvýšené hladiny BLyS prispievajú k abnormálnemu vývoju B-buniek

Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

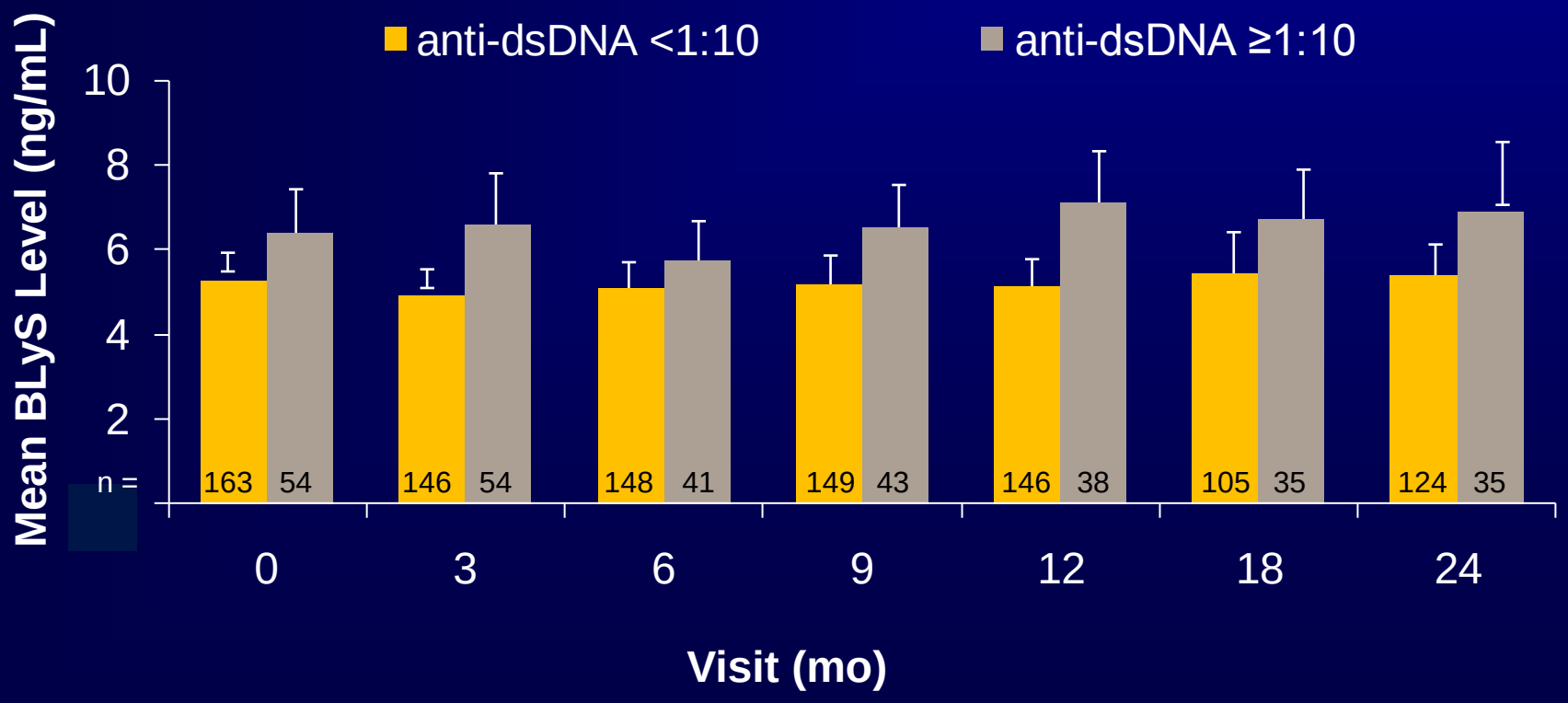
Pacienti s SLE majú abnormálnu aktiváciu B-buniek, vedúcu k poškodeniu tkanív a orgánov



http://www.hgsi.com/belimumab.html.

Hladiny BLyS predpokladajú zvýšenú aktivitu SLE

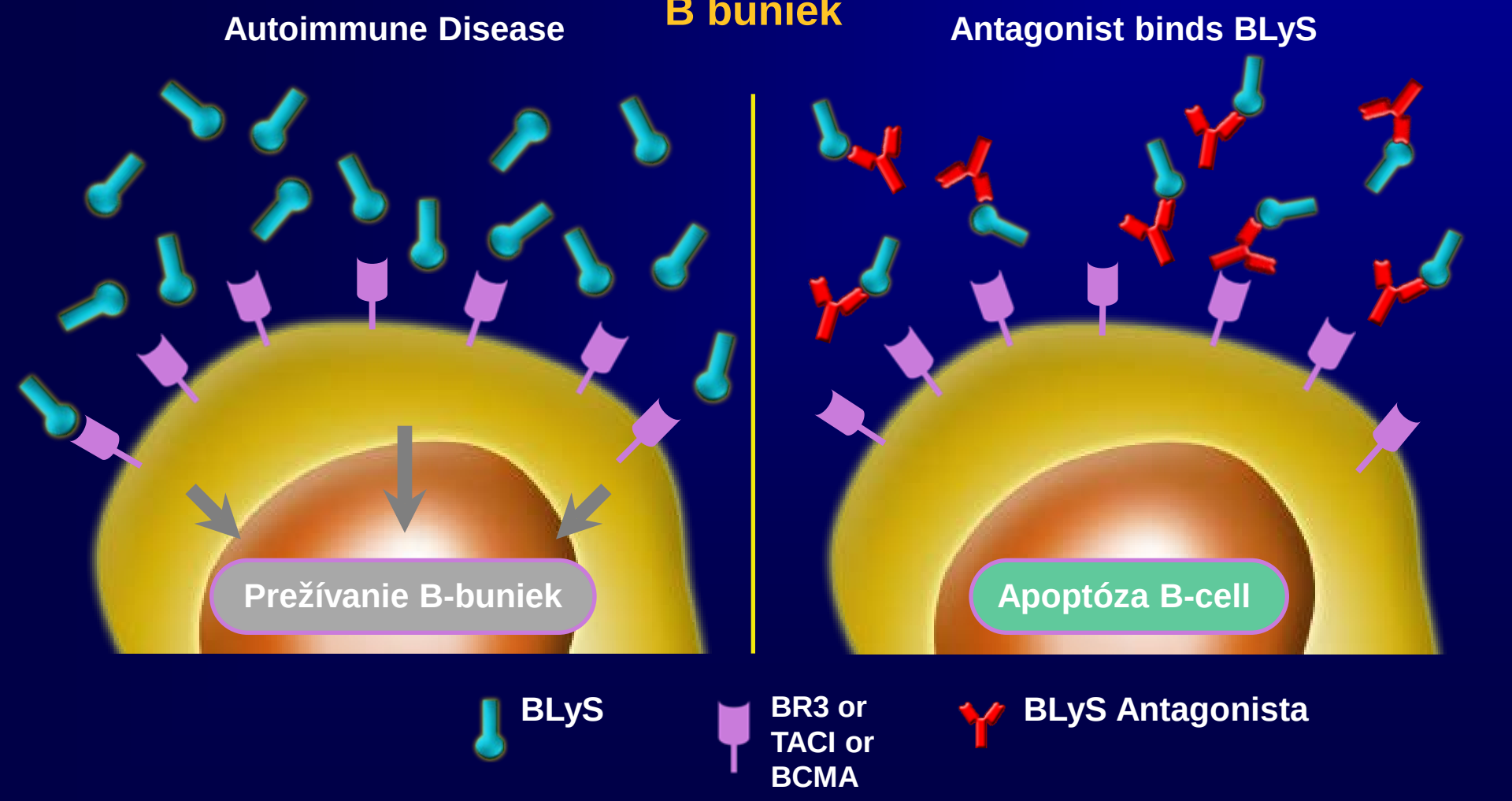
Vyššie hladiny BLyS u SLE pacientov priamo korelujú s vyššími titrami anti-dsDNA



Petri M et al. Arthritis Rheum. 2008;58:2453-9.

Antagonisty BLyS podporujú apoptózu autoreaktívnych B buniek

Špecifická inhibícia BLyS receptora podporuje apoptózu autoreaktívnych B buniek



Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

BLISS-52: Dizajn štúdie

- 865 pacientov s aktívnym SLE
- SELENA-SLEDAI ≥6
- Séropozitivita (ANA ≥1:80 a/alebo anti-dsDNA ≥30 IU/ml)
- Stabilná štandardná liečba ≥ 30 d
- Neprítomná aktívna ťažká lupus nefritída alebo CNS lupus
- Progresívne reštrikcie v súbežnej liečbe (v týždňoch 16, 24, a 44)

865 pacientov ≥ 18 rokov

- Placebo + štandardná liečba (n=287)
- Belimumab 1 mg/kg + štandardná liečba (n=288)
- Belimumab 10 mg/kg + štandardná liečba (n=290)

- Multicentrická, randomizovaná, dvojito slepá, placebom kontrolovaná
- 90 centier/13 krajín v Ázii, latinskej Amerike, a východnej Európe
- Dávkovanie: intravenózna infúzia po dobu 1 hodiny v dňoch 0, 14, 28, potom každých 28 dní až do 48. týždňa, s finálnym vyhodnotením na 52. týždeň
- Pacienti stratifikovaní pomocou skríningu SELENA-SLEDAI (6–9 vs ≥10), proteinurie (< vs ≥ 2 g/24 h), a rasy (africké potomstvo alebo pôvodní Američania vs ostatní)

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

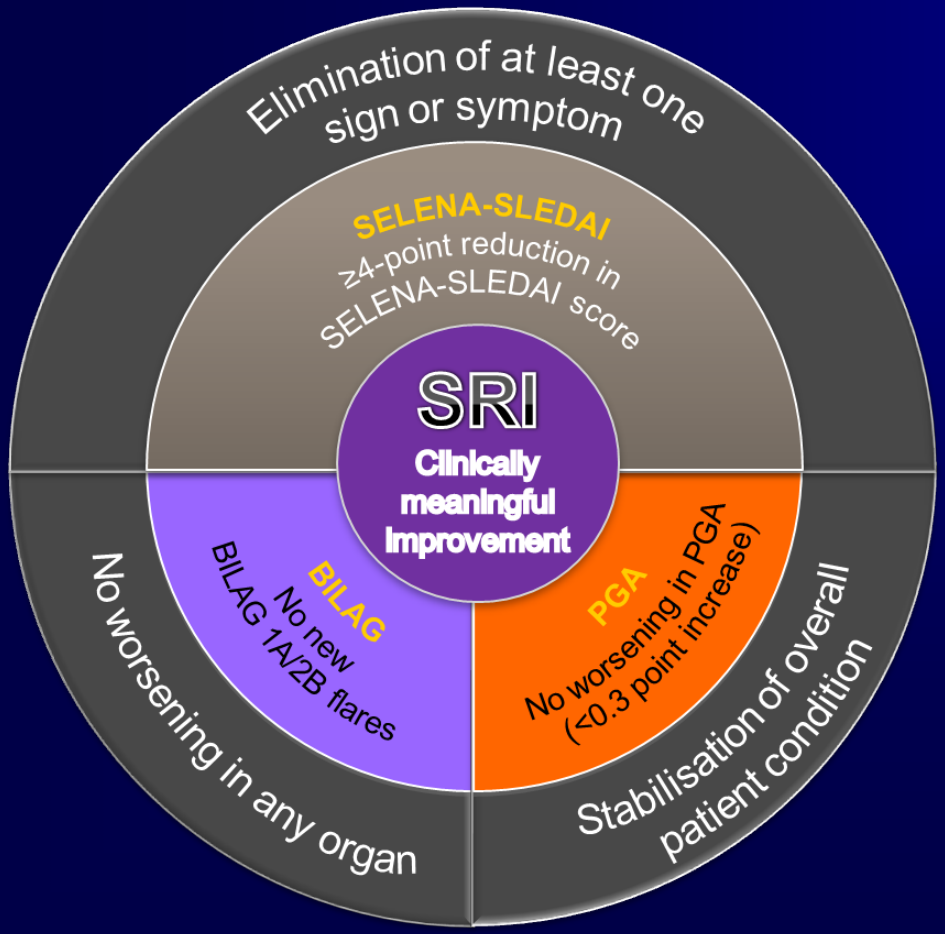
BLISS-52: Cieľ štúdie

- **Primárny cieľ účinnosti:** počet odpovedí na 52. týždeň meraných SRI
- **Hlavné sekundárne ciele:**
  - aspoň 4 bodová redukcia v SELENA-SLEDAI na 52. týždeň
  - priemerná zmena v PGA na 24. týždeň
  - priemerná zmena v SF-36* na 24. týždeň
  - priemerná redukcia dávky prednizónu aspoň o 25%
- **Cieľ bezpečnosti:** nežiaduce účinky podľa Medical dictionary for Regulatory Activities (verzia 12.0)

•Dotazník 36-item Short Form Health Survey of quality of life
• *Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.*

BLISS-52: Primárny cieľ účinnosti

SLE Responder Index (SRI) v 52. týždni



≥4-bodová redukcia v SELENA-SLEDAI skóre

a

Neprítomnosť nových BILAG 1A/2B relapsov

a

Neprítomnosť zhoršenia v PGA (<0.3 bodové zvýšenie)

1. Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31. 2. Furie RA et al. Arthritis Rheum. 2009;61:1143-51.

BLISS-52: Základná charakteristika

	Placebo (n=287)	Belimumab 1 mg/kg (n=288)	Belimumab 10 mg/kg (n=290)
Región/krajina, %			
Latinská Amerika	51	50	48
Ázia/ Pacifik	38	39	41
Východná Európa	11	12	11
Priemerný vek ± SD	36.2 ± 11.8	35.0 ± 10.6	35.4 ± 10.8
Pohlavie, %			
Ženy	94	94	97
Rasa, %			
Ázijská	37	37	41
Pôvodní Američania	31	34	32
Biela/Kaukazská	29	26	24
Čierna/Afro-Američania	4	3	4

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: Základná charakteristika

	Placebo (n=287)	Belimumab 1 mg/kg (n=288)	Belimumab 10 mg/kg (n=290)
SLE trvanie, r **± SD**	5.9 ± 6.2	5.0 ± 4.6	5.0 ± 5.1
SELENA-SLEDAI skóre	9.7 ± 3.6	9.6 ± 3.8	10.0 ± 3.9
PGA (škála 0–3)	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.4
BILAG 1A alebo 2B, %	58	58	59
Proteinúria, g/24 h	0.6 ± 1.2	0.6 ± 1.1	0.5 ± 0.9
ANA ≥1:80, %	92	94	95
Anti-dsDNA ≥30 IU/ml, %	71	77	75
Nízky C3 (<900 mg/l), %	46	51	51
Nízky C4 (<16 mg/dl), %	56	60	62
Prednison, dávka mg/d†	11.9 ± 0.5	12.9 ± 0.5	13.2 ± 0.6
Prednison >7.5 mg/d†,%	67	71	70
Imunosupresíva, %	42.5	41.7	42.4
Antimalariká, %	70.0	67.7	63.8

± SD smerodajná odchýlka; †prednison alebo jeho ekvivalent.

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: Belimumab bol účinný v primárnom cieli účinnosti na 52. týždeň

	Placebo (n=287)	Belimumab 1 mg/kg (n=288)	Belimumab 10 mg/kg (n=290)
Primárny cieľ SRI na 52. týždeň, %	44	51 *P*=0.01	58 ***P*<0.001**
Komponenty SRI			
4-bodová redukcia v SELENA-SLEDAI skóre*, %	46	53 *P*=0.02	58 ***P*=0.002**
Neprítomnosť zhoršenia v PGA (<0.3 bodu), %	69	79 *P*=0.008	80 ***P*<0.005**
Neprítomnosť nových BILAG 1A/2B orgánových relapsov v skóre, %	73	78 *P*=0.09	81 ***P*=0.02**

*Hlavný sekundárny cieľ.

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: Belimumab zvýšil počet odpovedí po 52 týždňoch

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: Belimumab (10 mg/kg) dokázal klinický benefit v sekundárnych cieľoch

	Placebo (n=287)	Belimumab 1 mg/kg (n=288)	Belimumab 10 mg/kg (n=290)
PGA: priemerná absolútna zmena na 24. týždeň ± SE	-0.35 ± 0.04	-0.39 ± 0.04 *P*=0.27	-0.5 ± 0.04 ***P*<0.0003**
SF-36 PCS: priemerná absolútna zmena na 24. týždeň ±SE	3.26 ± 0.54	3.39 ± 0.53 *P*=0.81	3.34± 0.55 *P*=0.89
SF-36 PCS:* priemerná absolútna zmena na 52.týždeň ±SE	2.84 ± 0.6	4.17 ± 0.58 *P*=0.03	4.19 ± 0.6 ***P*=0.025**

*Nebol hlavný sekundárny cieľ.

SF-36 PCS, SF-36 Health Survey physical component score.

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

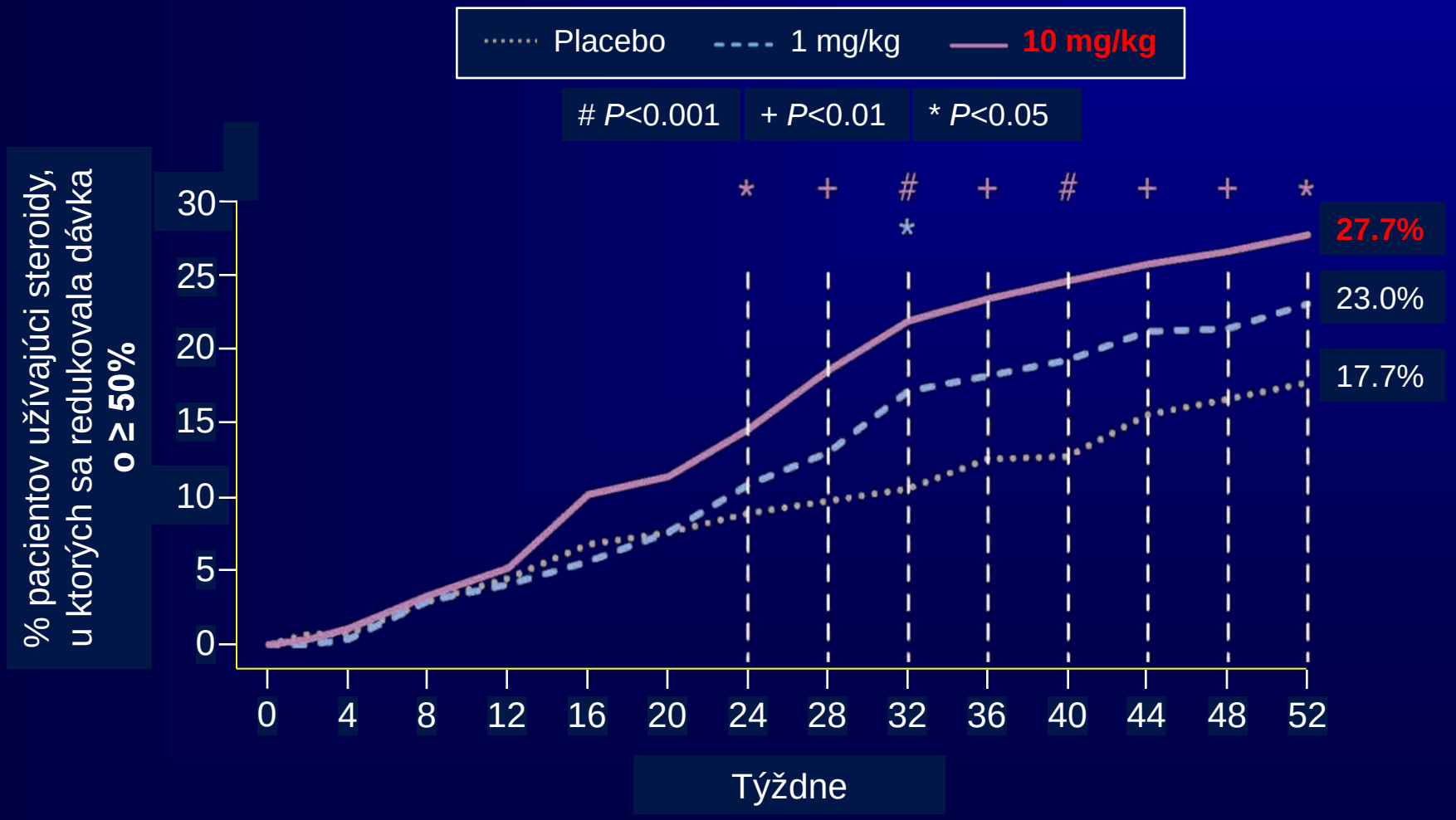
BLISS-52: Liečba belimumabom bola spojená aj s kortikoid-šetriacim účinkom

Kortikoid-šetriaci účinok	Placebo (n=287)	Belimumab 1 mg/kg (n=288)	Belimumab 10 mg/kg (n=290)
	(n=192)	(n=204)	(n=204)
Prednizón: % pacientov, u ktorých došlo k redukcii o 25% (z >7.5 mg/d na ≤7.5 mg/d) počas 40–52. týždňa*	12	21 *P*=0.025	**19** ***P*=0.05**
Iný sekundárny cieľ	(n=95)	(n=84)	(n=86)
Prednizón: % pacientov, u ktorých došlo k zvýšeniu z ≤7.5 mg/d na začiatku na >7.5 mg/d v 52. týždni*	36	30 *P*=0.56	**20** ***P*=0.02**

* Hlavný sekundárny cieľ

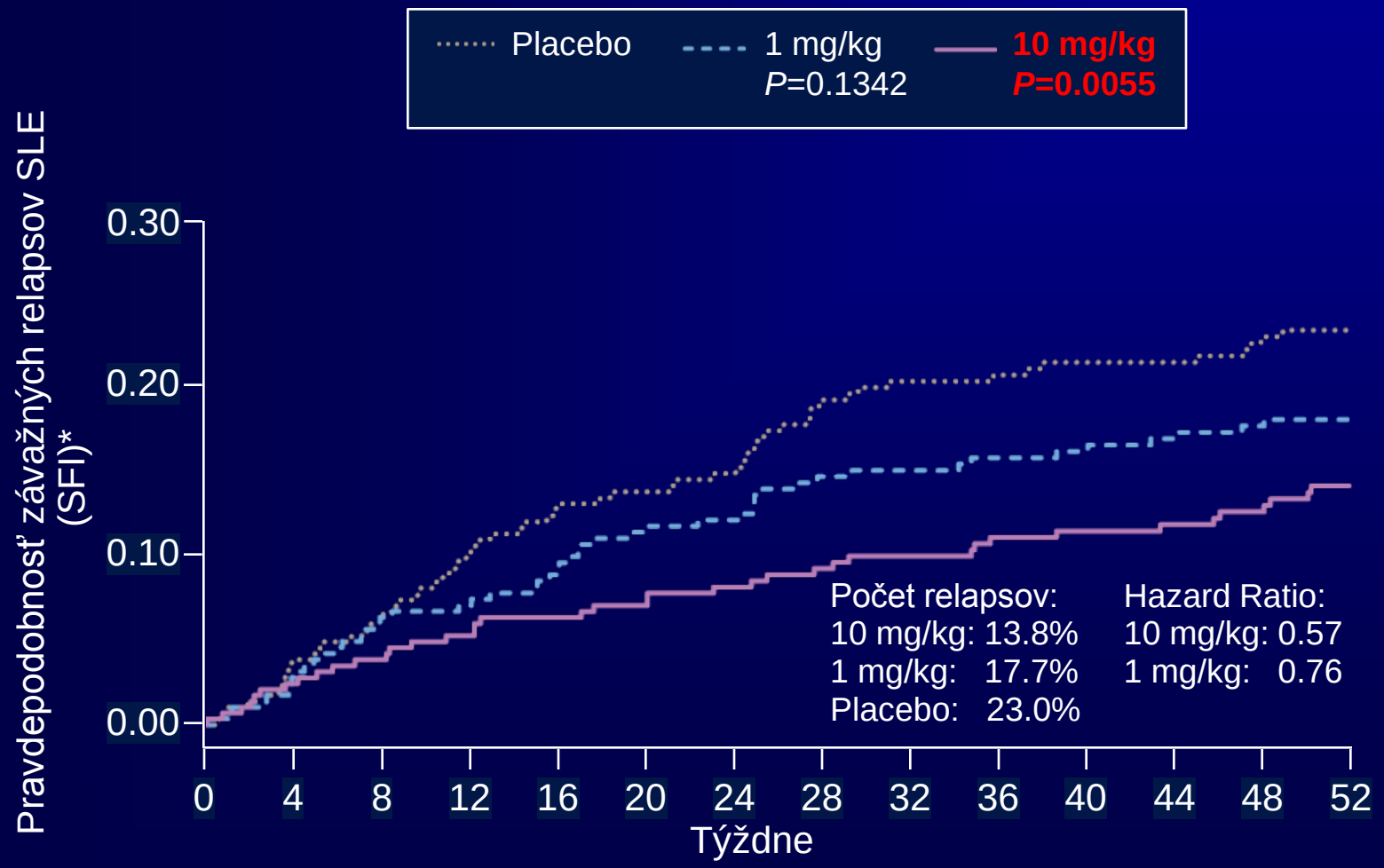
Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: Belimumab 10 mg/kg vs placebo redukoval použitie steroidov o viac ako 50%



Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31..

BLISS-52: Belimumab 10 mg/kg signifikantne redukoval závažné relapsy



P values were from proportional hazard model adjusted for baseline stratification factors.

*SFI – Systemic Lupus Erythematosus Flare Index

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: Belimumab bol signifikantne lepší v normalizácií koncentrácií C3,C4 a anti-dsDNA

Biomarkery	Placebo (n=287)	Belimumab 1 mg/kg (n=288)	Belimumab 10 mg/kg (n=290)
Návrat nízkych koncentrácií C3 do normálu,%*	14	23 *P*=0.1046	**34** ***P*=0.0005**
Návrat nízkych koncentrácií C4 do normálu,%**	19	36 *P*=0.024	43 ***P*<0.0001**
Návrat pozitívnych koncentrácií anti-dsDNA do negatívnych hodnôt na 52.týždeň	6	13 *P*=0.0145	**17** ***P*=0.0008**

**Nízka koncentrácia C3 je menej ako 0,90 g/l*
***Nízka koncentrácia C4 je menej ako 0,16 g/l*
Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: Profil NÚ belimumabu porovnateľný s placebom na 52. týždeň

Udalosť, %	Placebo (n=287)	Belimumab 1 mg/kg (n=288)	Belimumab 10 mg/kg (n=290)
Všetky NÚ	92	92	92
Závažné NÚ	13	16	14
Ťažké NÚ	12	13	11
Prerušenie liečby kvôli NÚ	7	6	5
Úmrtie	1	< 1	1
Malignita	0	0	0
Všetky infekcie	64	68	67

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: najčastejšie NÚ (≥10%) porovnateľné v oboch skupinách na 52. týždeň

Nežiaduce účinky, %	Placebo (n=287)	Belimumab 1 mg/kg (n=288)	Belimumab 10 mg/kg (n=290)
Bolesť hlavy	26	20	23
Infekcia horných dýchacích ciest	16	14	12
Artralgia	12	7	11
Infekcia močových ciest	9	10	9
Chrípka	9	8	11
Hnačka	7	10	10
Nazofaryngitída	8	10	7
Hypertenzia	10	9	6
Nausea	11	6	8

Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.

BLISS-52: Záver štúdie

- **Výsledky štúdie dokázali bezpečný profil a účinnosť belimumabu v kontrole systémového lupus erytematosus v širokom rozsahu pacientov**
- **Inhibícia solubilného Blysu belimumabom predstavuje novú cestu v manažmente tohto závažného autoimunitného ochorenia**

• *Navarra SV et al. Lancet 2011;377:721-31.*

Benlysta – terapeutické indikácie

Benlysta je indikovaná ako prídavná liečba u dospelých pacientov s aktívnym systémovým lupus erythematosus (SLE) s pozitivitou autoprotilátok a s vysokým stupňom aktivity ochorenia (napr. pozitivita anti-dsDNA protilátok a nízke hladiny komplementu) napriek štandardnej liečbe.

SPC Benlysta

Benlysta – dávkovanie

- Pred podaním infúzie Benlysty sa môže podať premedikácia zahŕňajúca antihistaminikum, s antipyretikom alebo bez neho.
- Odporúčaná dávkovacia schéma je 10 mg/kg Benlysty v 0., 14. a 28. deň a následne v 4-týždňových intervaloch. Stav pacienta sa má priebežne vyhodnocovať. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu kontroly ochorenia, má sa zvážiť ukončenie liečby Benlystou.

SPC Benlysta

Ďakujem za pozornosť!