

# Az elmúlt évek új gyógyszerei – helyük, indikációjuk, kilátások

DR. BURCSÁR SZILÁRD

ÚJDONSÁGOK A REUMATOLÓGIA ÉS A KLINIKAI IMMUNOLÓGIA TERÜLETÉN

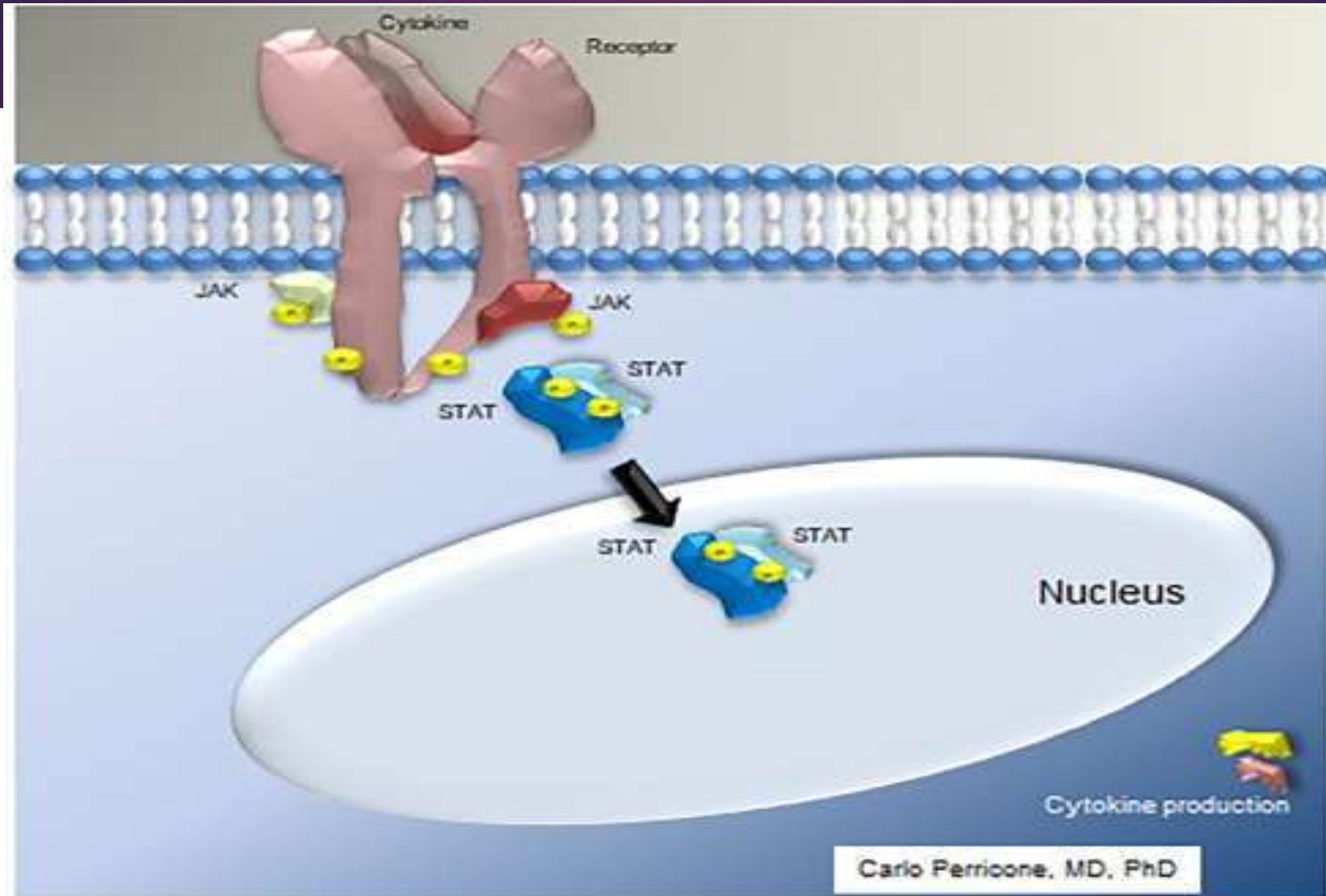
2025.01.17.

SZEGED

# Menü

- **1. Már ismert gyógyszerek új indikációban**
  - JAK gátlók
- **2. Régi támadáspontok új szerekkel**
  - guselkumab, risankizumab
- **3. Új támadáspontok új szerekkel**
  - Anifrolumab, nintedanib, mepolizumab, benralizumab

# A legtöbb citokinreceptor működése



# JAK-gátlás

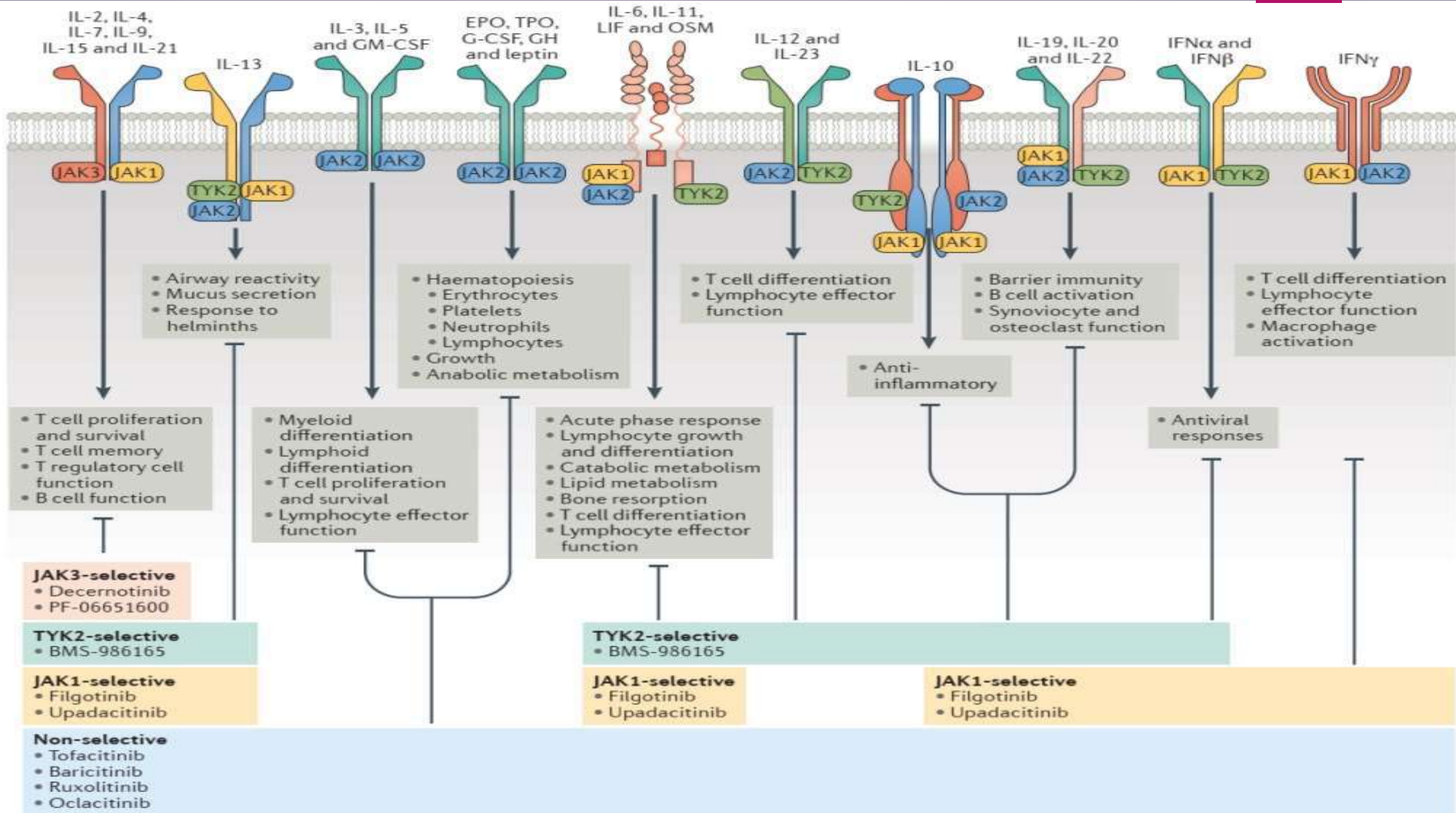
receptorhoz kapcsolódó 4 fajta tirozin-kináz fehérje:

JAK1, JAK2, JAK3, TYK2

STAT proteineket foszforilálnak: STAT1-6 (7)

- ▶ Gátlás lehet szelektív – nem szelektív
- ▶ JAK3-gátlás – B-sejtes lymphoma
- ▶ TYK2 – gátlás – anaplasztikus nagysejtes lymphoma

		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	SYK
First-generation JAK inhibitors	Tofacitinib	Dark Gray	Dark Gray	Dark Gray	Light Green	Light Green
	Baricitinib	Dark Gray	Dark Gray	Light Green	Light Green	Light Green
Next-generation JAK inhibitors	Upadacitinib	Dark Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray
	Filgotinib	Dark Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray
	Solcitinib	Dark Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray
	Deucravacitinib	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Dark Gray	Light Blue
	Brepocitinib	Dark Gray	Light Gray	Light Gray	Dark Gray	Light Blue
Dual pan-JAKs and SYK inhibitor	Gusacitinib	Dark Gray	Dark Gray	Dark Gray	Dark Gray	Dark Gray





# 1. Régebbi gyógyszerek új indikációban – fókuszban a JAK-gátlás

	Tofacitinib	Baricitinib	Peficitinib	Upadacitinib	Filgotinib	Deucravacitinib	Brepocitinib	Itacitinib	Ritlecitinib
RA	App	App	App	App	App	na	na	na	P2 (Feb '22 <sup>a</sup> )
Polyarticular JIA	App	P3 (Jan '22 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	na	na	na
PsA	App	na	na	App	Terminated	P3 (Oct '26 <sup>a</sup> )	P2 (Jan '21 <sup>a</sup> )	na	na
AS	P3 (Aug '20 <sup>a</sup> )	na	na	App	Terminated	na	na	na	na
Systemic JIA	P3 (Nov '24 <sup>a</sup> )	P3 (Aug '23 <sup>a</sup> )	na		na	na	na	na	na
Axial SpA	P2 (Dec '23 <sup>a</sup> )	na	na	P3 (Jul '25 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	na
PMR	P2 (May '22 <sup>a</sup> )	P2 (Apr '24 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	na	na	na
SLE	P1 (Mar '24 <sup>a</sup> )	Terminated	na	P2 (Jul '22 <sup>a</sup> )	na	P2 (Oct '24 <sup>a</sup> )	P2 (Sep '23 <sup>a</sup> )	na	na
CLE	P1/2 (Mar '24 <sup>a</sup> )	na	na	na	P2 (Dec '19 <sup>a</sup> )	na	na	na	na
Lupus nephritis	na	na	na	na	P2 (Feb '20 <sup>a</sup> )	na	na	na	na
SjS	P1/2 (Sep '24 <sup>a</sup> )	P2 (May '24 <sup>a</sup> )	na	na	P2 (Oct '19 <sup>a</sup> )	na	na	na	na
SSc	P1/2 (Nov '19 <sup>a</sup> )	P4 (Apr '23 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	na	P2 (Sep '25 <sup>a</sup> )	na
IIM	P2 (Jun '23 <sup>a</sup> )	P2 (Oct '23 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	P3 (Dec '24 <sup>a</sup> )	na	na
TA	P4 (Dec '25 <sup>a</sup> )	na	na	P3 (Aug '27 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	na
GCA	na	P2 (Apr '21 <sup>a</sup> )	na	P3 (Nov '24 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	na
Sarcoidosis	P1 (Jun '21 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	na	na	na	na
IFNopathy	na	P2/3 (Oct '23 <sup>a</sup> )	na	na	na	na	na	na	na

Note: RA: rheumatoid arthritis; JIA: juvenile idiopathic arthritis; PsA: psoriatic arthritis; AS: ankylosing spondylitis; SpA: spondyloarthritis; PMR: polymyalgia rheumatica; SLE: systemic lupus erythematosus; CLE: cutaneous lupus erythematosus; SjS: Sjögren's syndrome; SSc: systemic sclerosis; IIM: idiopathic inflammatory myositis; TA: Takayasu arteritis; GCA: giant cell arteritis; IFN: interferon.

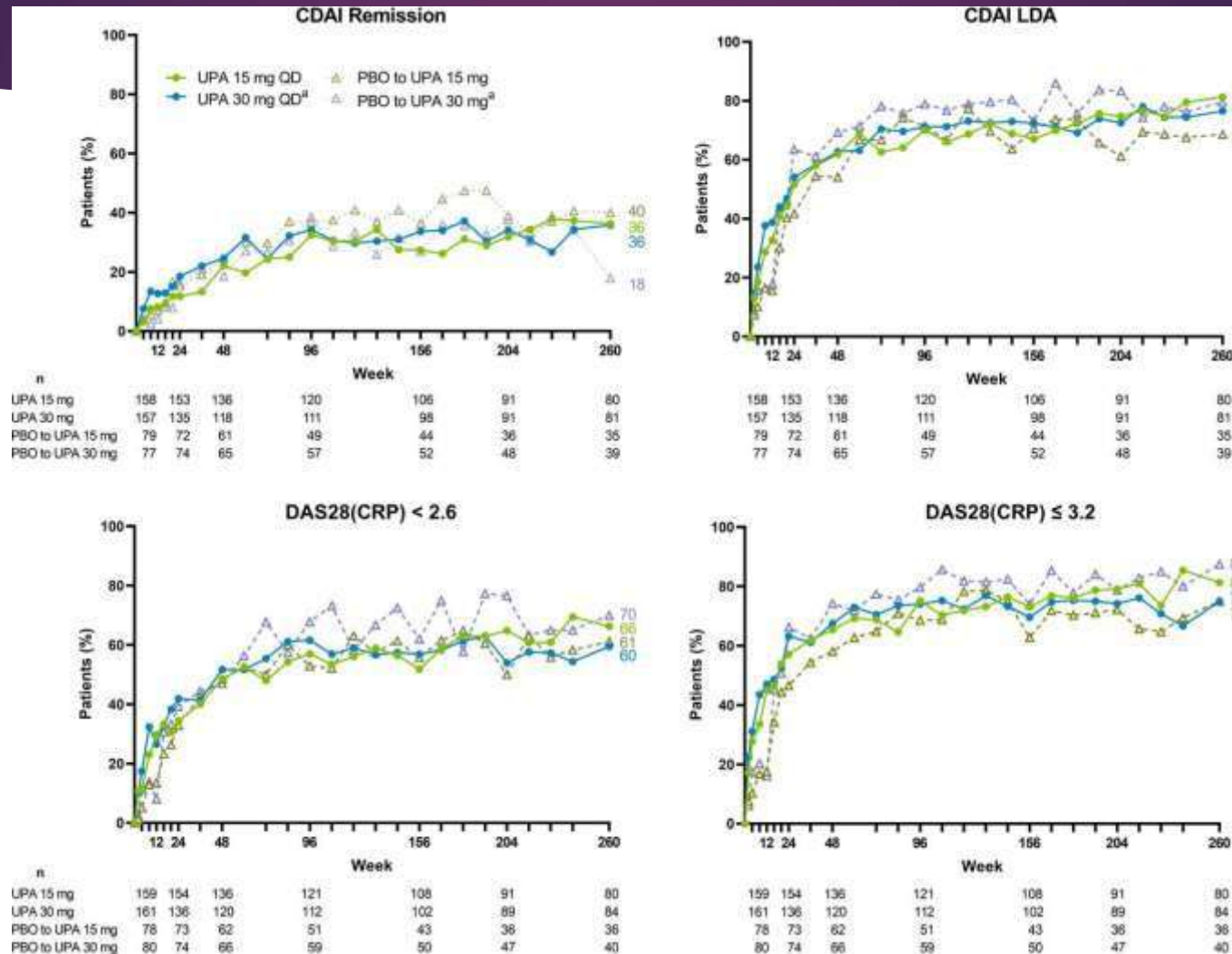
# 1. Régebbi gyógyszerek új indikációiban

## UPADACITINIB

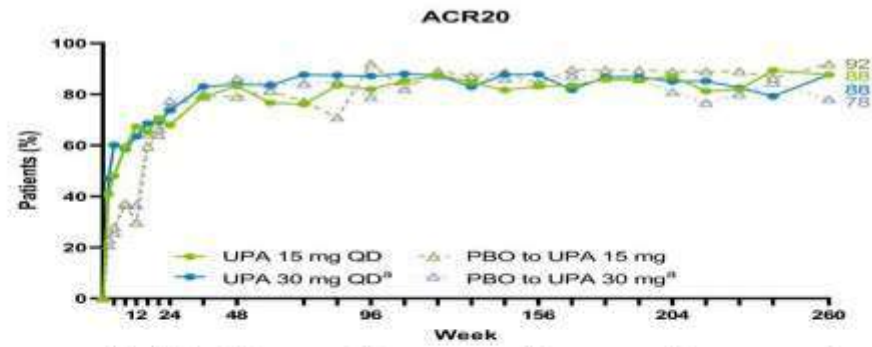
- ▶ Szelektív JAK1 gátló
- ▶ Másodvonalban adható RA-ban, SPA-ban és PsA-ban is
- ▶ MTX és TNFalfa-gátlóra nem reagáló betegek esetén is hatékony
- ▶ SELECT-BEYOND vizsgálat: 12 hét után 50-60 %-a a betegeknek elérte az ACR20 választ (korábban kaptak b- és csDMARD-ot is)
- ▶ Napi 1x15 mg



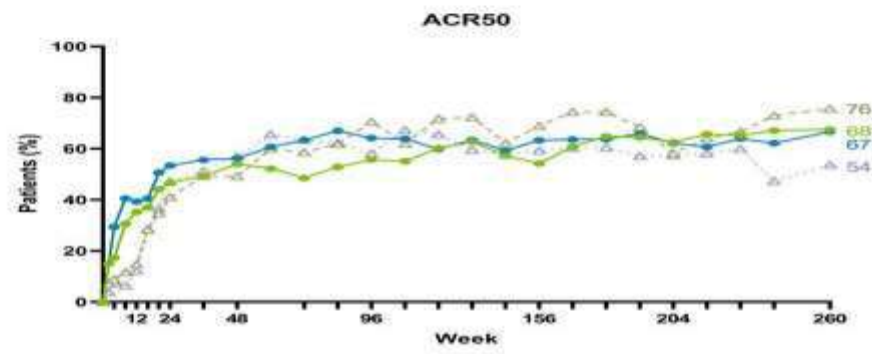
# SELECT-BEYOND – 5 év, kb. 500 beteg



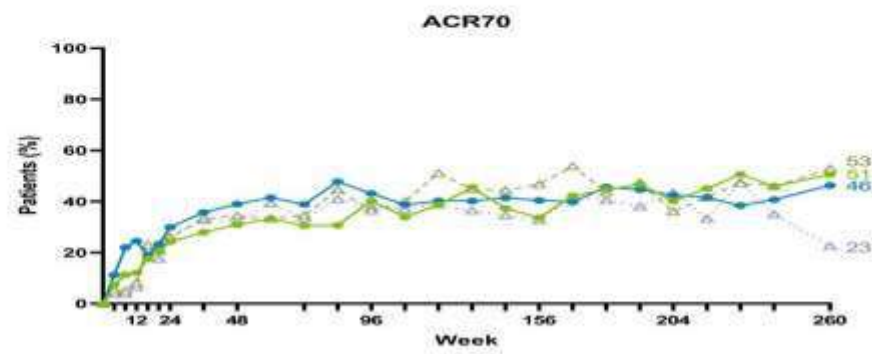
Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial  
 Mark C Genovese 1, Roy Fleischmann 2, Bernard Combe 3, Stephen Hall 4, Andrea Rubbert-Roth 5, Ying Zhang 6, Yijie Zhou 6, Mohamed-Eslam F Mohamed 6, Sebastian Meerwein 7, Aileen L Pangan 6  
 Affiliations Expand  
 PMID: 29908670 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4



n	158	153	137	122	107	92	81
UPA 15 mg	158	133	118	109	98	87	81
UPA 30 mg	79	72	62	50	45	36	37
PBO to UPA 15 mg	78	71	65	57	49	47	41
PBO to UPA 30 mg							



n	162	152	137	122	107	91	80
UPA 15 mg	160	133	119	109	98	87	81
UPA 30 mg	79	73	63	51	45	36	37
PBO to UPA 15 mg	79	72	65	55	49	47	41
PBO to UPA 30 mg							



n	162	153	136	122	107	92	81
UPA 15 mg	161	134	118	109	99	87	80
UPA 30 mg	79	73	64	52	45	36	36
PBO to UPA 15 mg	79	73	65	58	49	46	40
PBO to UPA 30 mg							

Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial

Mark C Genovese 1, Roy Fleischmann 2, Bernard Combe 3, Stephen Hall 4, Andrea Rubbert-Roth 5, Ying Zhang 6, Yijie Zhou 6, Mohamed-Eslam F Mohamed 6, Sebastian Meerwein 7, Aileen L Pangan 6

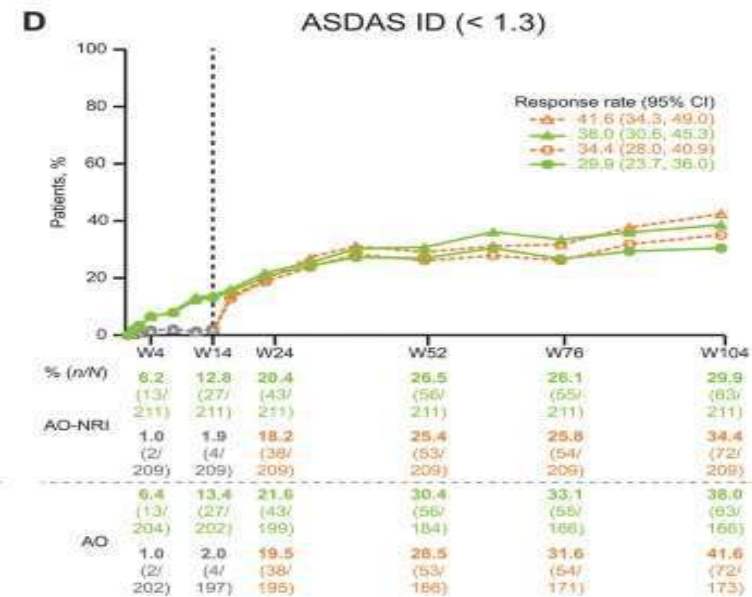
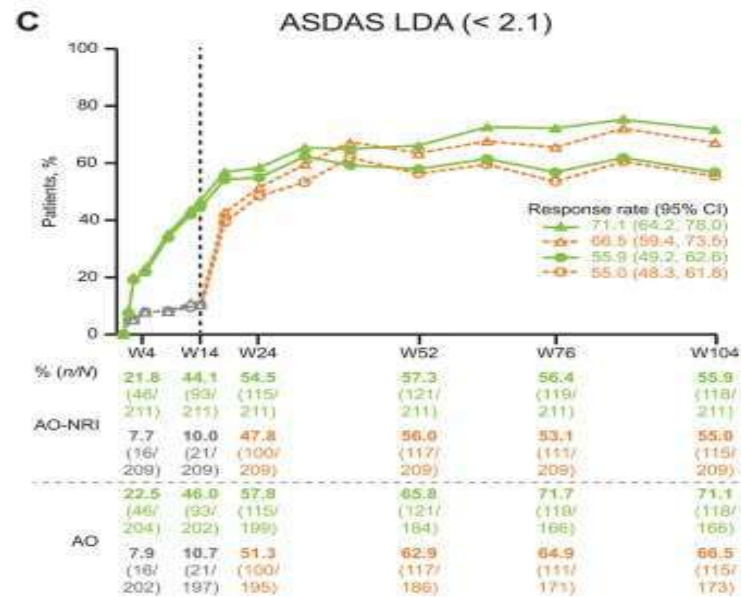
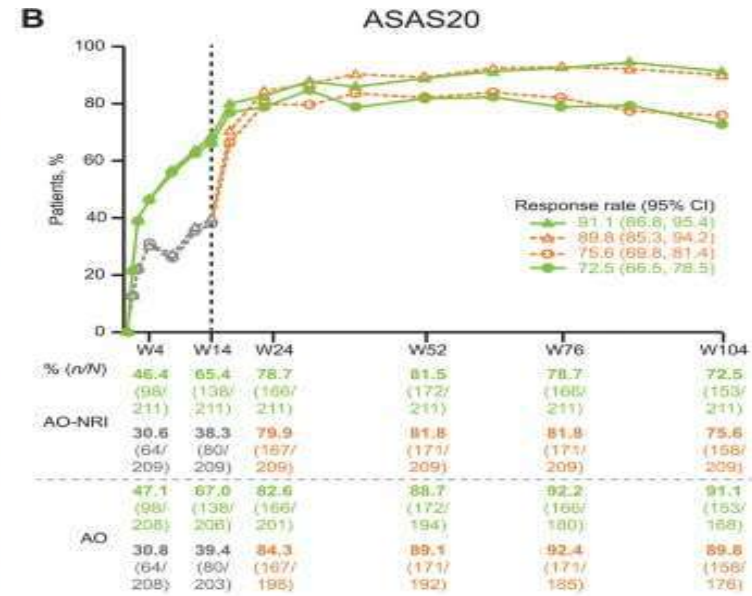
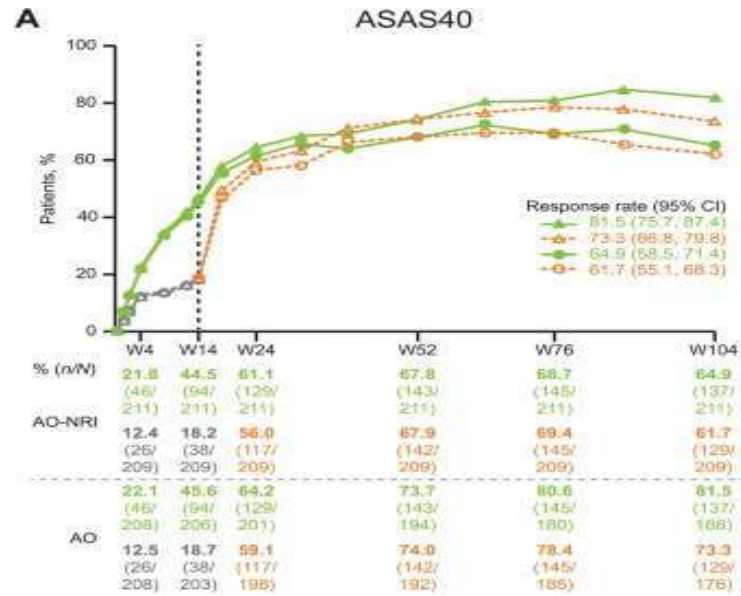
Affiliations Expand  
 PMID: 29908670 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4

# 1. Régebbi gyógyszerek új indikációiban

## UPADACITINIB

- ▶ Indikációs köre: nem-radiológiai axiális SPA-ban is!!, atópiás dermatitis, Crohn-d, colitis ulcerosa
- ▶ Bőrgyógyászati és gasztroenterológiai indikációban is magasabb dózis (30-45 mg)
- ▶ Vizsgálatok még: SLE, Takayasu-arteritis, óriássejtes arteritis
- ▶ SELECT-AXIS 1-2 vizsgálat: 14. hétre az SPA-s betegek 44%-a elérte az ASAS40 elsődleges végpontját

# SELECT-AXIS 2



● Continuous UPA 15 mg QD (AO-NRI)   
 ○ PBO → UPA 15 mg QD ≤ W14 (AO-NRI)   
 ○ PBO → UPA 15 mg QD > W14 (AO-NRI)

▲ Continuous UPA 15 mg QD (AO)   
 △ PBO → UPA 15 mg QD ≤ W14 (AO)   
 △ PBO → UPA 15 mg QD > W14 (AO)

Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial  
 Atul Deodhar 1, Filip Van den Bosch 2, Denis Poddubnyy 3, Walter P Maksymowych 4, Désirée van der Heijde 5, Tae-Hwan Kim 6, Mitumasa Kishimoto 7, Ricardo Blanco 8, Yuanyuan Duan 9, Yihan Li 9, Aileen L Pangan 9, Peter Wung 9, In-Ho Song 9  
 Affiliations Expand  
 PMID: 35908570 DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01212-0  
 Abstract

# 1. Régebbi gyógyszerek új indikációiban

## TOFACITINIB

- ▶ Legrégibb JAK-gátló, JAK3>JAK1>JAK2
- ▶ Törzskönyvezett: RA, PsA, colitis ulcerosa, JIA, JPsA, SPA
- ▶ Vizsgálatok voltak: SLE, Sjögren, sarcoidosis, PMR, Ssc, IIM, nagyér vasculitisek...

# 1. Régebbi gyógyszerek új indikációiban

## ▶ BARICITINIB

### ▶ SLE-BRAVE I-II.

- ▶ Non-nephritis SLE-ben nem folytatják a vizsgálatokat
- ▶ lupus nephritisben ph III.

## ▶ GUSACITINIB

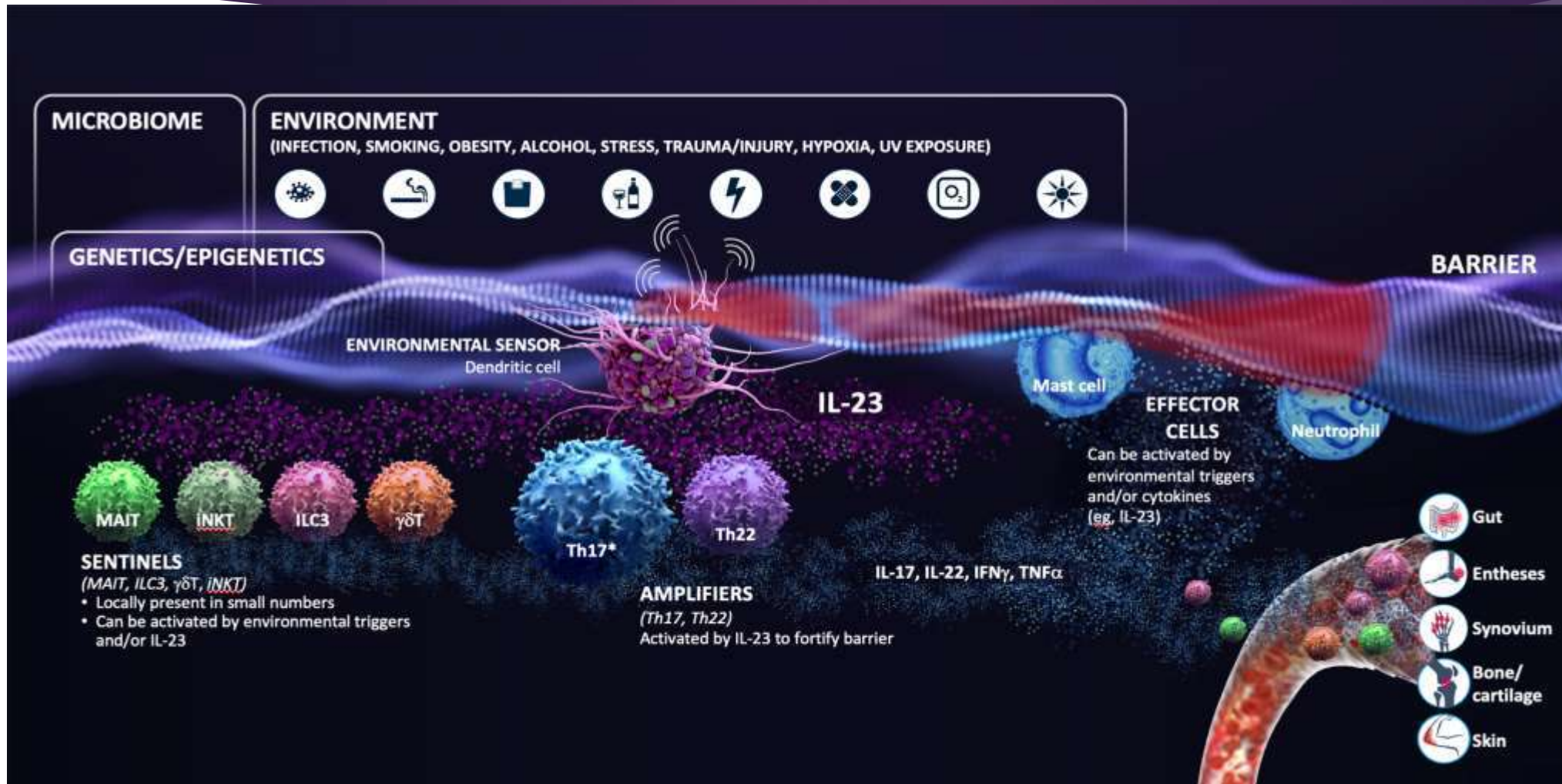
- ▶ Gusacitinib dual pan-JAKi and spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor, ígéretes eredmények krónikus kéz eczemában, SLE-ben phase I

## ▶ DEUCRAVACITINIB

- ▶ szelektív TYK2 gátló, plaque psoriasis, SLE-ben ph III



# 2. Régi támadáspontok új szerekekkel



**References:** Boyapati R, et al. *F1000 Prime Reports*. 2015;7:44.

Szilagyi A. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(2):139-152.

Swanson GR, et al. *Alcohol*. 2010;44(3):223-228.

Chandra S, Kronenberg M. *Advances in Immunology*. 2015;127:145-201.

Chen F, et al. *J Immunol*. 2016;196(10):4390-4399.

Tecchio C, et al. *Front Immunol*. 2014;5:508.

De Winter BY, et al. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1822(1):66-73.

Scher J. *J Rheumatol*. 2018;94:32-35.

Scher J, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):128-139.

Manasson J, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):645-657.

Maillet J, et al. *Joint Bone Spine*. 2016;83(6):665-668.

Boutet MA, et al. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):530.

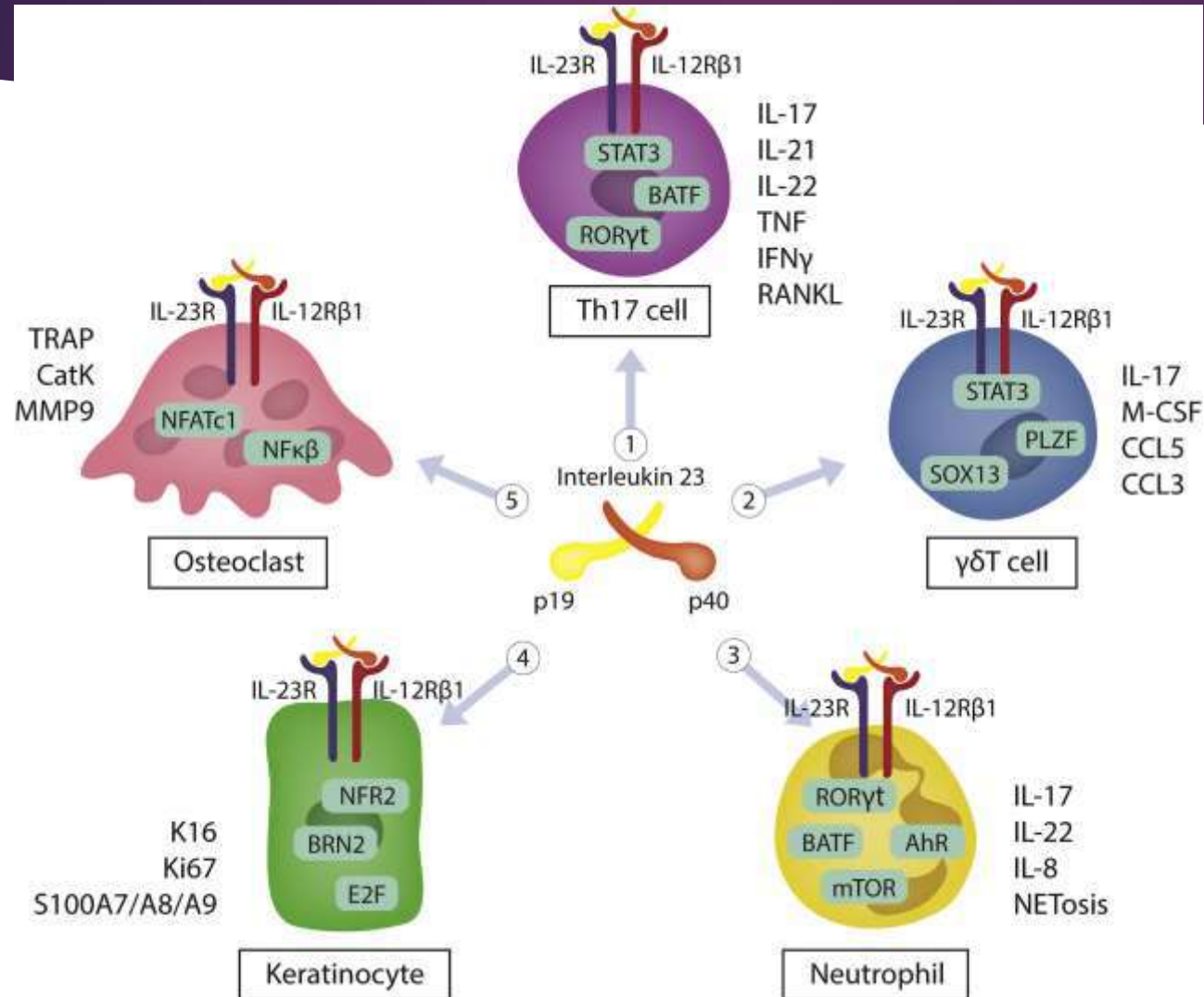
Eken A, Oukka M. Interleukin 23 in IBD Pathogenesis. *New Insights into Inflammatory Bowel Disease*. 2016. IntechOpen.

Gracey E, et al. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(1):62-69.

Toussirof E, Saas P. *RMD Open*. 2018;4(2):e000821.



## 2. Régi támadáspontok új szerekekkel



<https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.09.002>

Pathophysiology and inhibition of IL-23 signaling in psoriatic arthritis: A molecular insight Author links open overlay panel Cuong Thach Nguyen a , Yehudi Bloch b c Katarzyna Składanowska b c , Savvas N. Savvides b c , Iannis E. Adamopoulos a d a Received 1 August 2018, Accepted 5 September 2018, Available online 6 September 2018, Version of Record 6 September 2019.

## 2. Régi támadáspontok új szerekkel

Drug name (Reference)	Sponsor	Target	Type	Dose (mg)	Side effects	Clinical development status
<b>Ustekinumab</b> [84]	Janssen Biotech	IL- 23p40	Fully human IgG1κ monoclonal antibody	45  90	High risks infection and cancer	FDA approval (2009)
<b>Briakinumab</b> [75]	Abbott Laboratories	IL- 23p40	Fully human IgG1 monoclonal antibody	100,200	Serious infection and cancer	FDA withdraw (2017)
<b>Tildrakizumab</b> [87]	Sun Pharma and Merck & Co. Inc	IL- 23p19	Humanized, IgG1κ mono antibody	100,200	Non reported	FDA approval (2017)
<b>Guselkumab</b> [91]	Janssen	IL- 23p19	Fully human IgG1λ monoclonal antibody	100	Non reported	FDA approval (2017)
<b>Risankizumab</b> [92]	AbbVie Inc	IL- 23p19	Fully human IgG1 monoclonal antibody	90  180	Non reported	Phase III Clinical trial

## 2. Régi támadáspontok új szerekkel

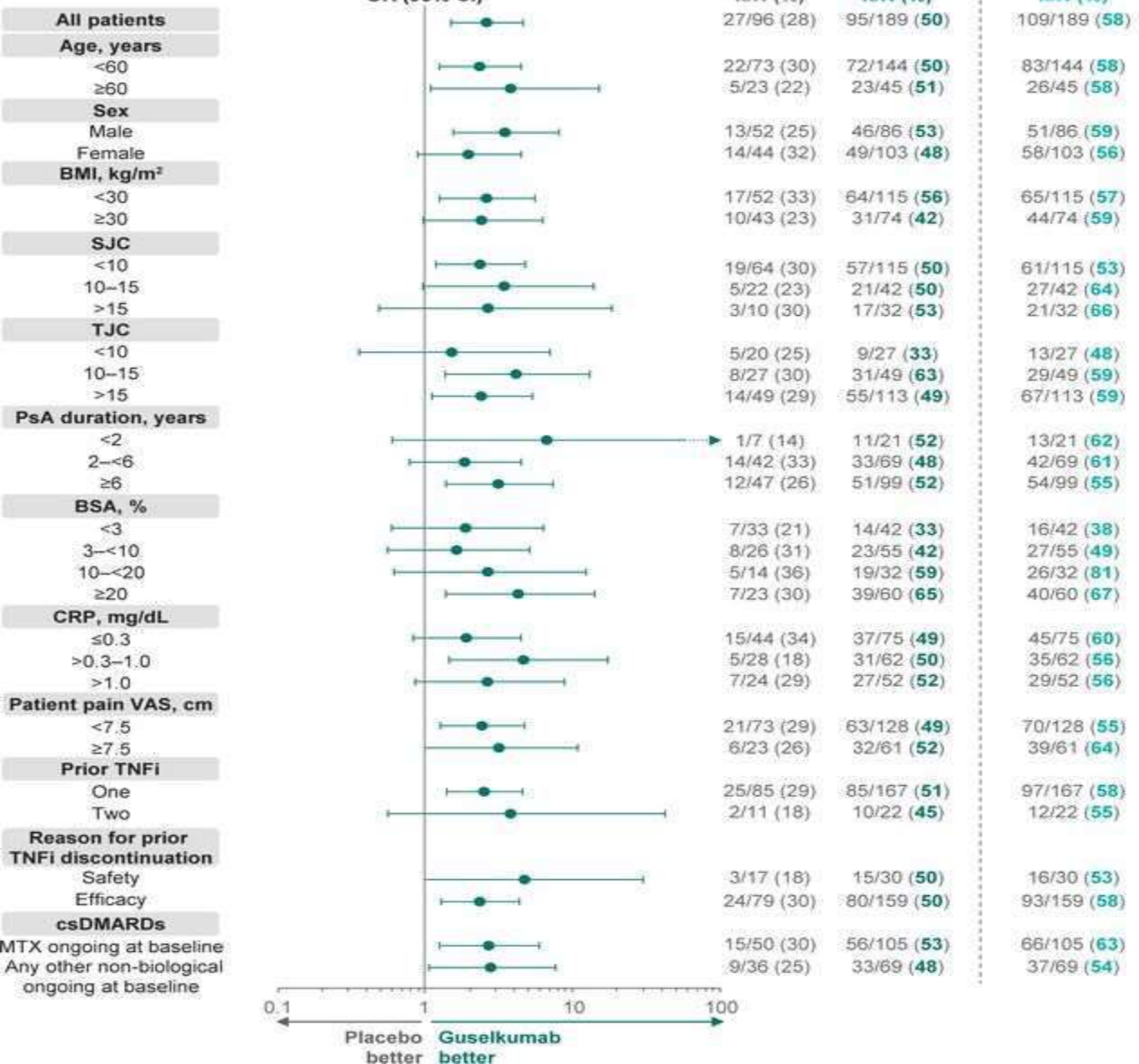
### **GUSELKUMAB**

- ▶ Monoklonális antitest az IL-23 ellen
- ▶ Arthritis psoriatica, psoriasis (2024. szeptemberétől FDA – colitis ulcerosa)
- ▶ 100 mg sc. Injekció, PsA-ban 0. és 4. héten, majd 8 hetente

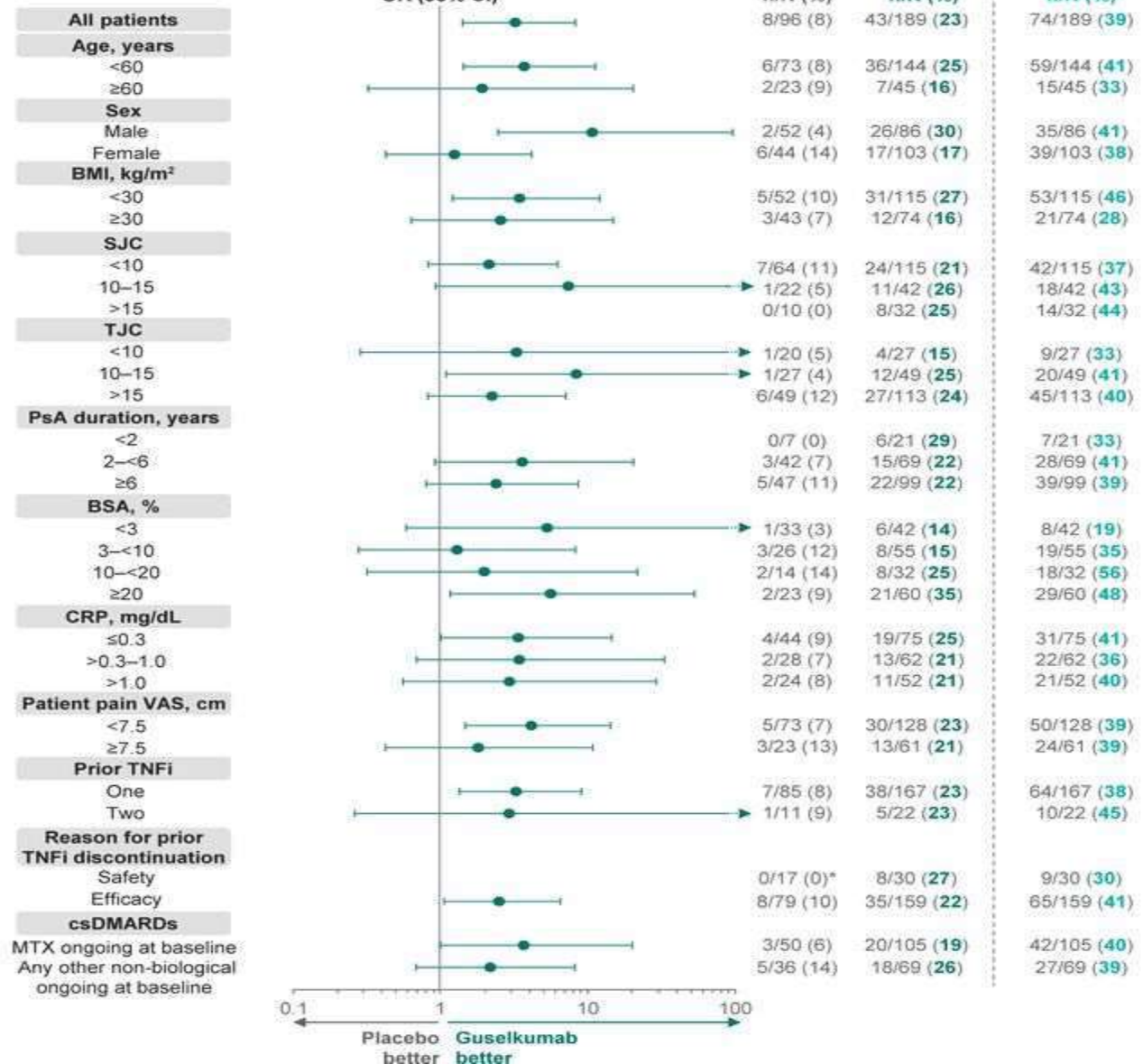
Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor

Atul Deodhar<sup>1</sup>, Philip S Hellmich<sup>2</sup>, Wolf-Henning Boehncke<sup>1</sup>  
 \*PMID: 32178765  
 \*DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8

**ACR 20 response**



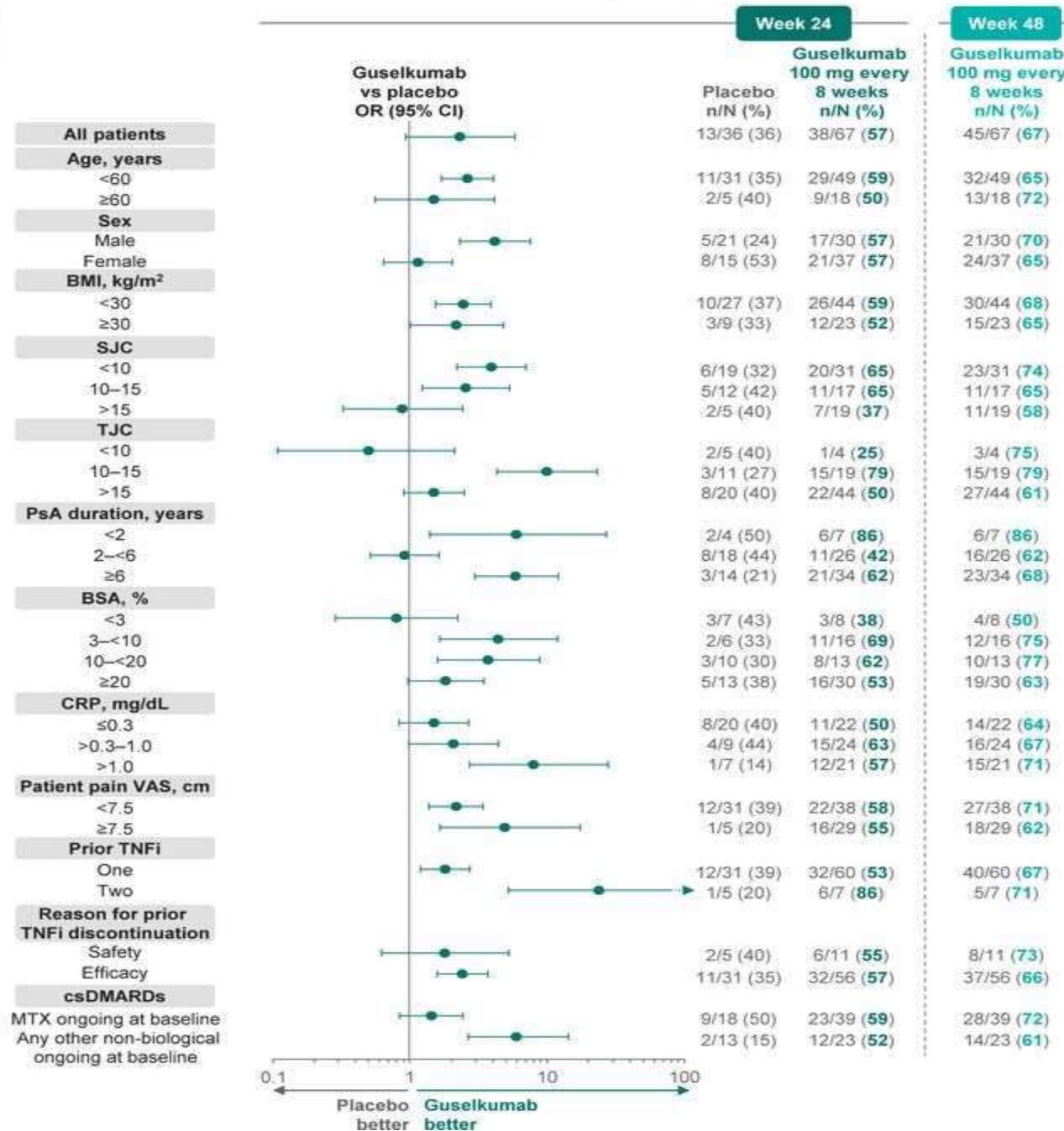
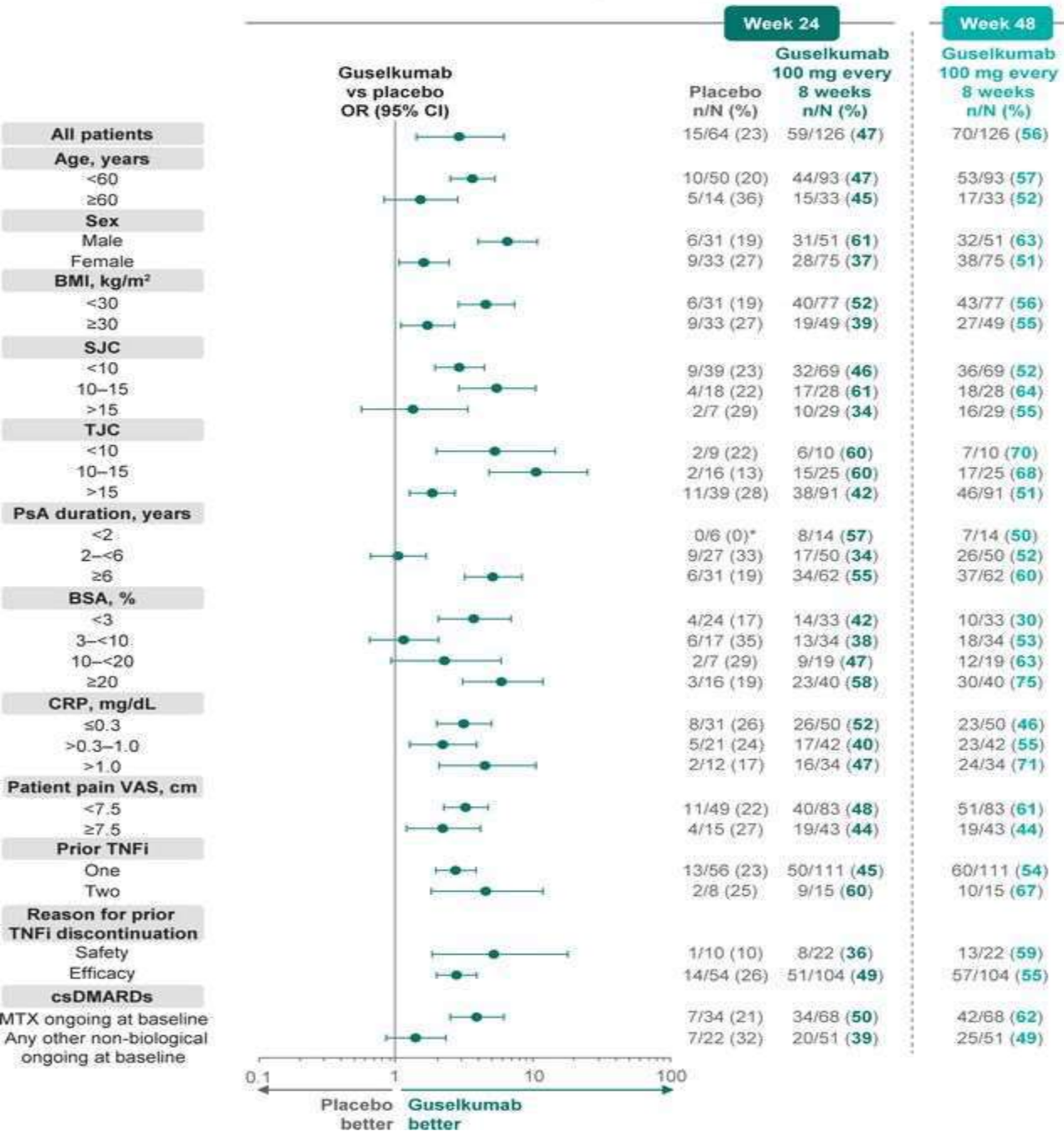
**ACR 50 response**





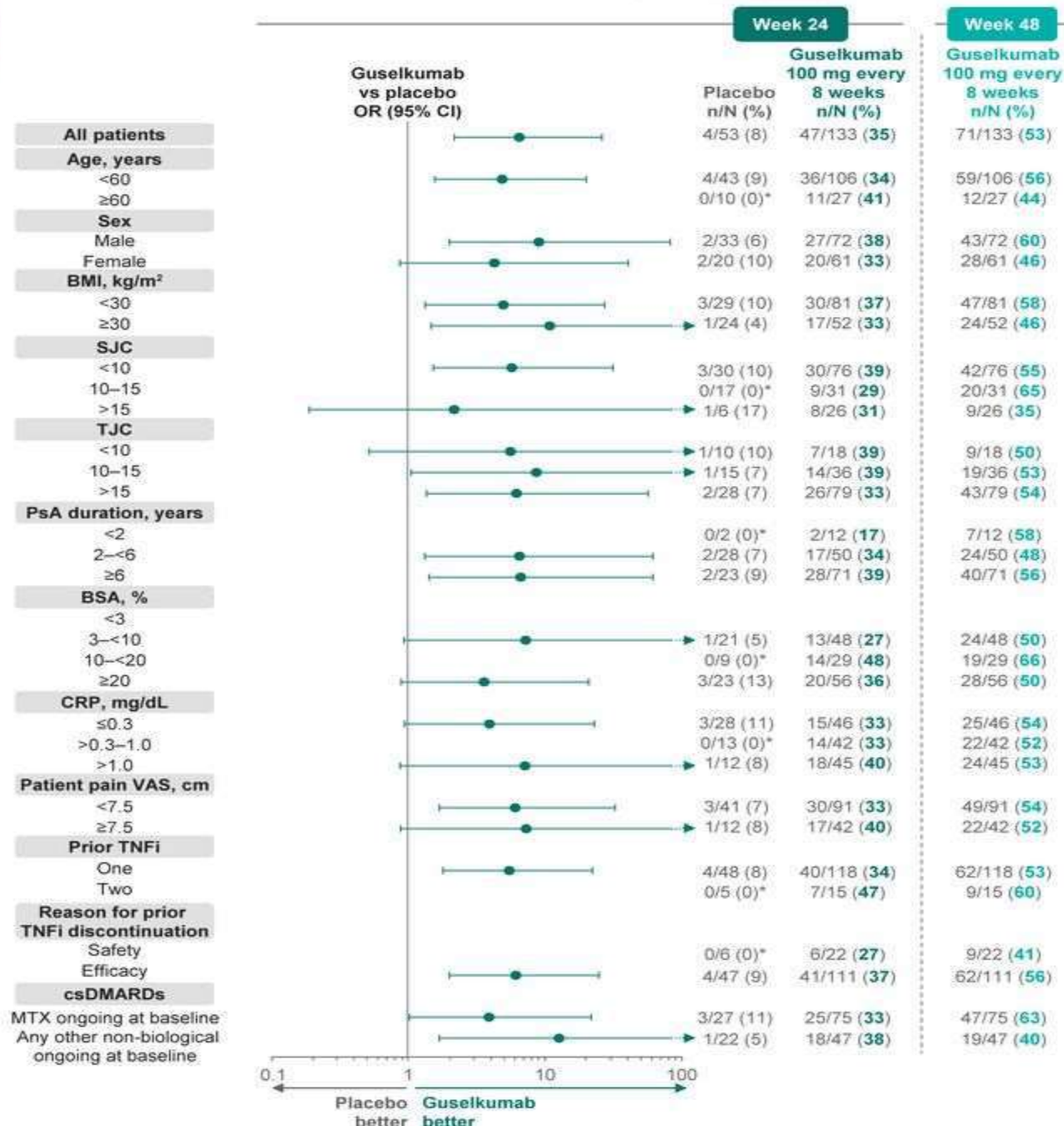
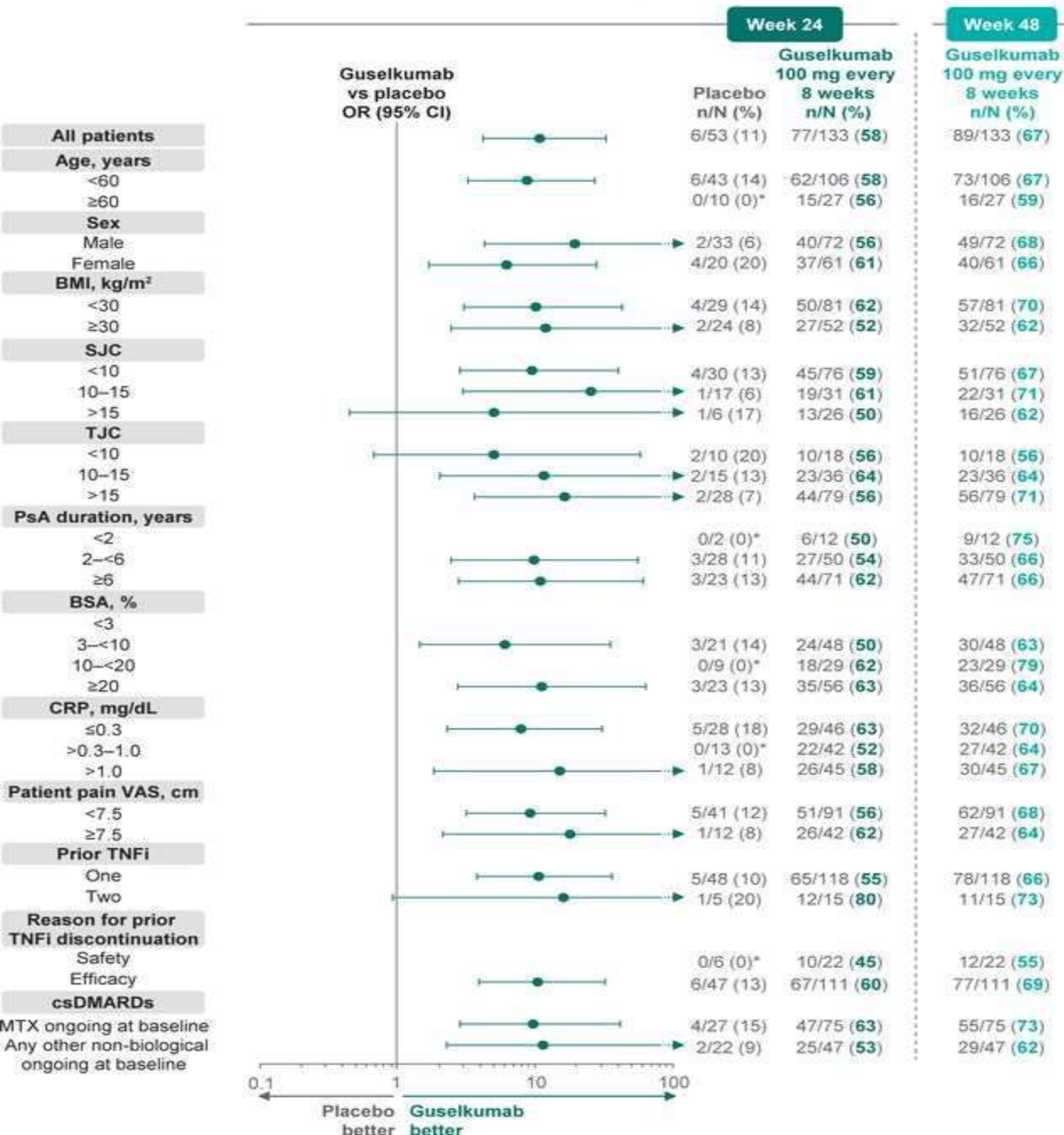
### Enthesitis resolution

### Dactylitis resolution



PASI 90 response

PASI 100 response



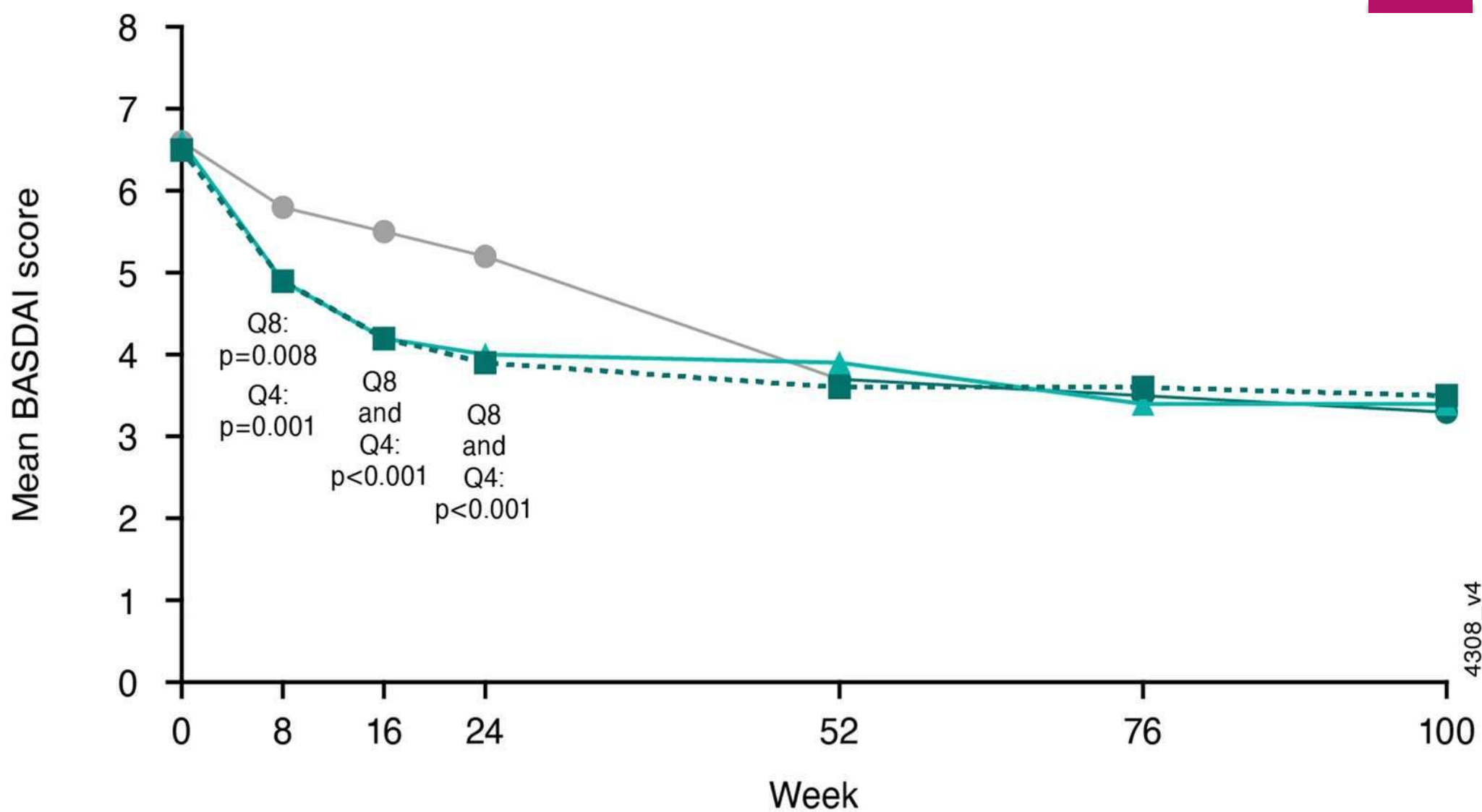
# Axialis PsA

- ▶ Alulbecsült az előfordulása
- ▶ A hosszabb távú PsA fennállása esetén 25-70%-ban előfordul és 5-28%-ban már a diagnóziskor előfordul
- ▶ Kezelés: TNF-alfa gátló, JAK-gátlók, IL-17 gátlók
- ▶ Axialis SPA-ban IL-23 gátlók hatástalanok (risankiozumab, ustekinumab), DISCOVER1 és DISCOVER2 vizsgálatok ph III.



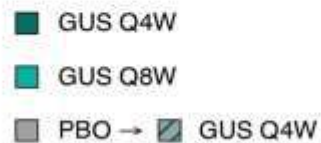
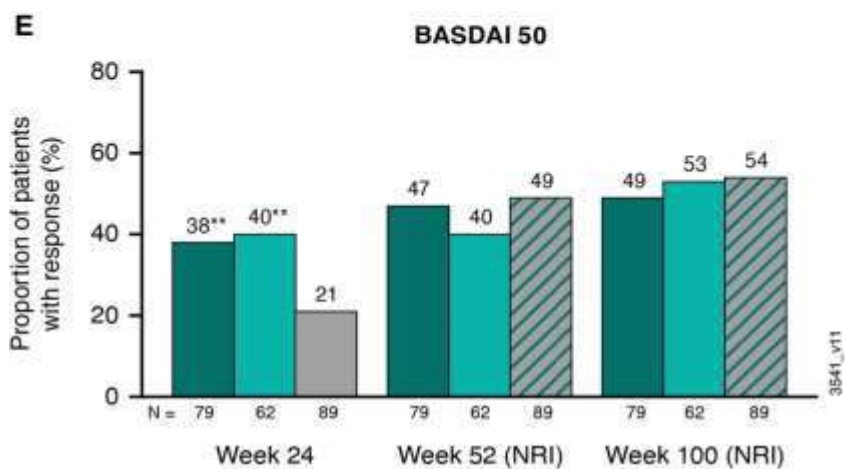
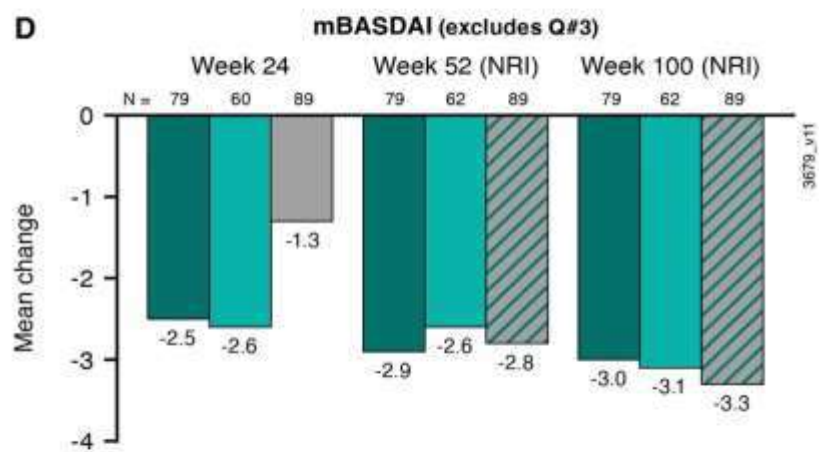
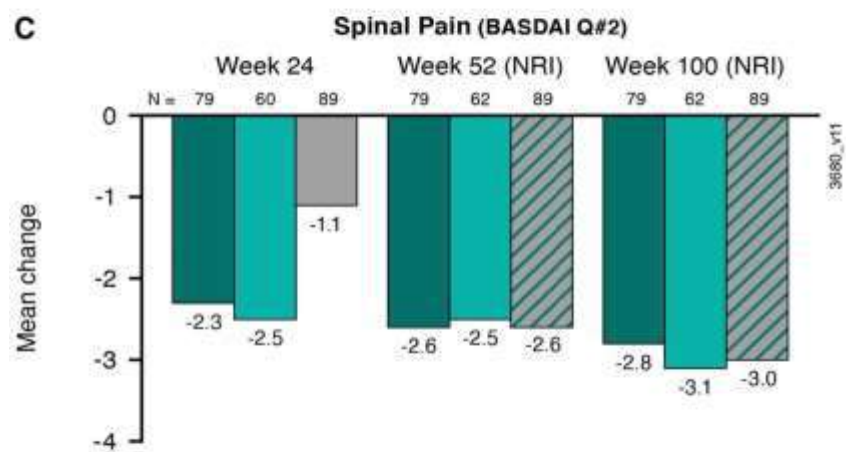
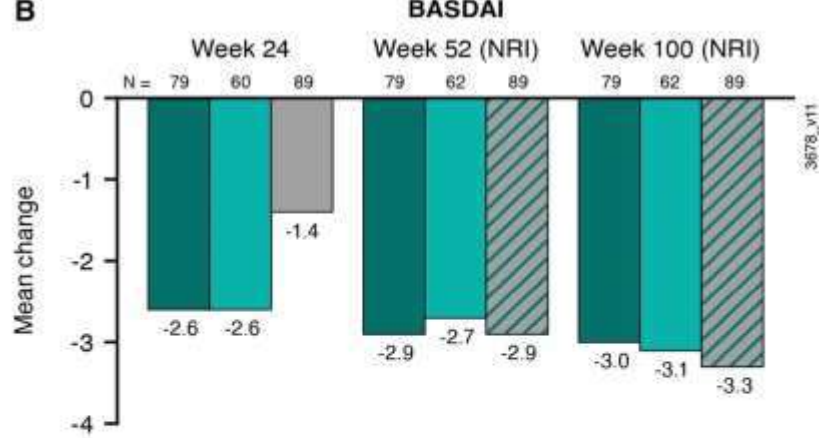
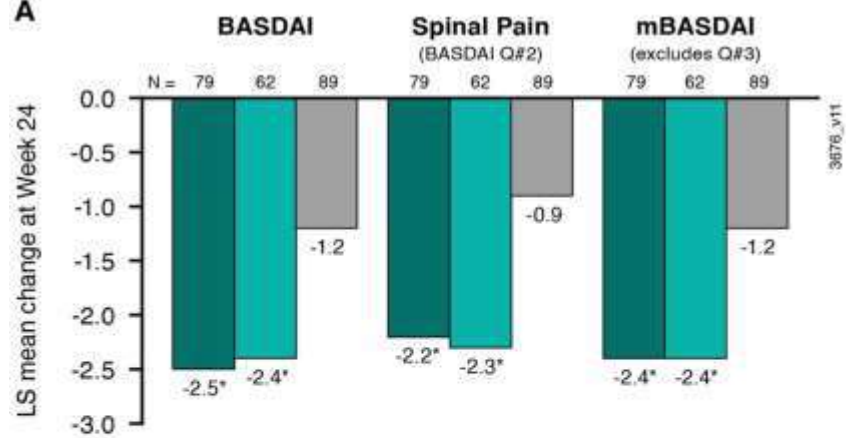
# Axialis PsA

Characteristic	axPsA	axSpA
<b>Gender predilection</b>	Female	Male
<b>HLA-B27 positivity</b>	Less frequent (25–30%)	More frequent (80–85%)
<b>Mean age of patient</b>	Older >50 years	Younger <45 years
<b>Peripheral arthritis</b>	80–85%	30–35%
<b>Pure axial disease</b>	5–7%	70%
<b>Acute anterior uveitis</b>	Less common (2.5–3%)	More common (25–30%)
<b>Psoriasis</b>	More common	Less common
<b>Disease burden (BASDAI and BASFI)</b>	Similar	Similar
<b>Radiographic findings</b>	Unilateral sacroiliitis <b>Larger, asymmetric syndesmophytes</b> <b>Isolated cervical involvement more common</b>	Bilateral sacroiliitis Symmetric and smaller syndesmophytes Isolated cervical involvement common
<b>MRI of the spine/SI joints</b>	Isolated spondylitis without sacroiliitis is more common	Isolated spondylitis with sacroiliitis is less likely



GUS Q4W n =	79	80	81	82	82	82	82
GUS Q8W n =	62	62	65	64	68	66	68
PBO → GUS Q4W n =	89	90	94	94	95	95	95

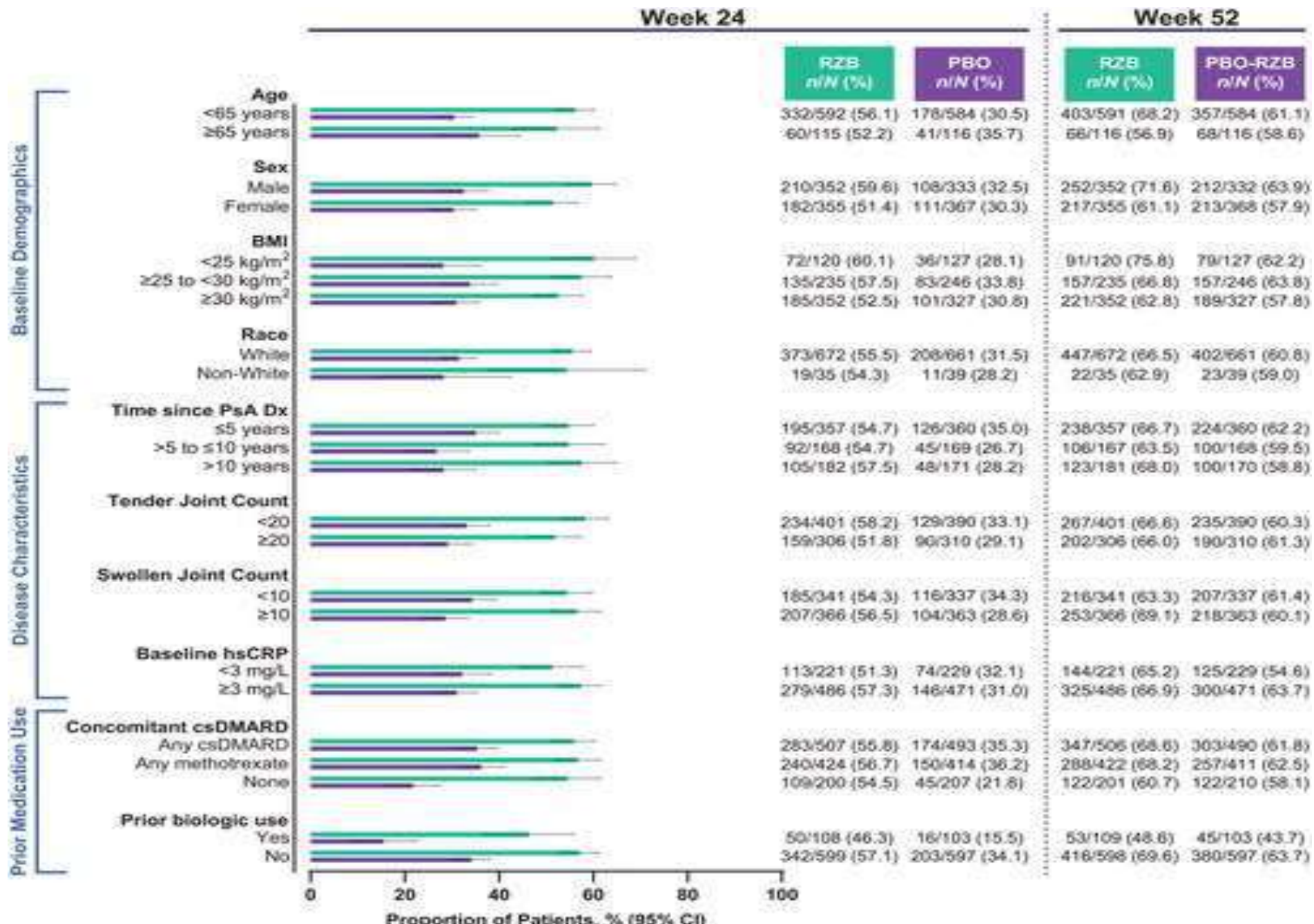
PBO → 
  GUS 100 mg Q4W 
  GUS 100 mg Q4W 
  GUS 100 mg Q8W



## 2. Régi támadáspontok új szerekekkel

### **RISANKIZUMAB**

- ▶ IL-23 gátló
- ▶ 150 mg sc. Injekció, 0. és 4. héten, majd 12 hetente
- ▶ PsA és PsO-ban
- ▶ Axiális eltérésekben nem igazolódott a hatása



Efficacy of risankizumab across subgroups in patients with active psoriatic arthritis: a post hoc integrated analysis of the phase 3 KEEPSAKE 1 and KEEPSAKE 2 randomized controlled trials

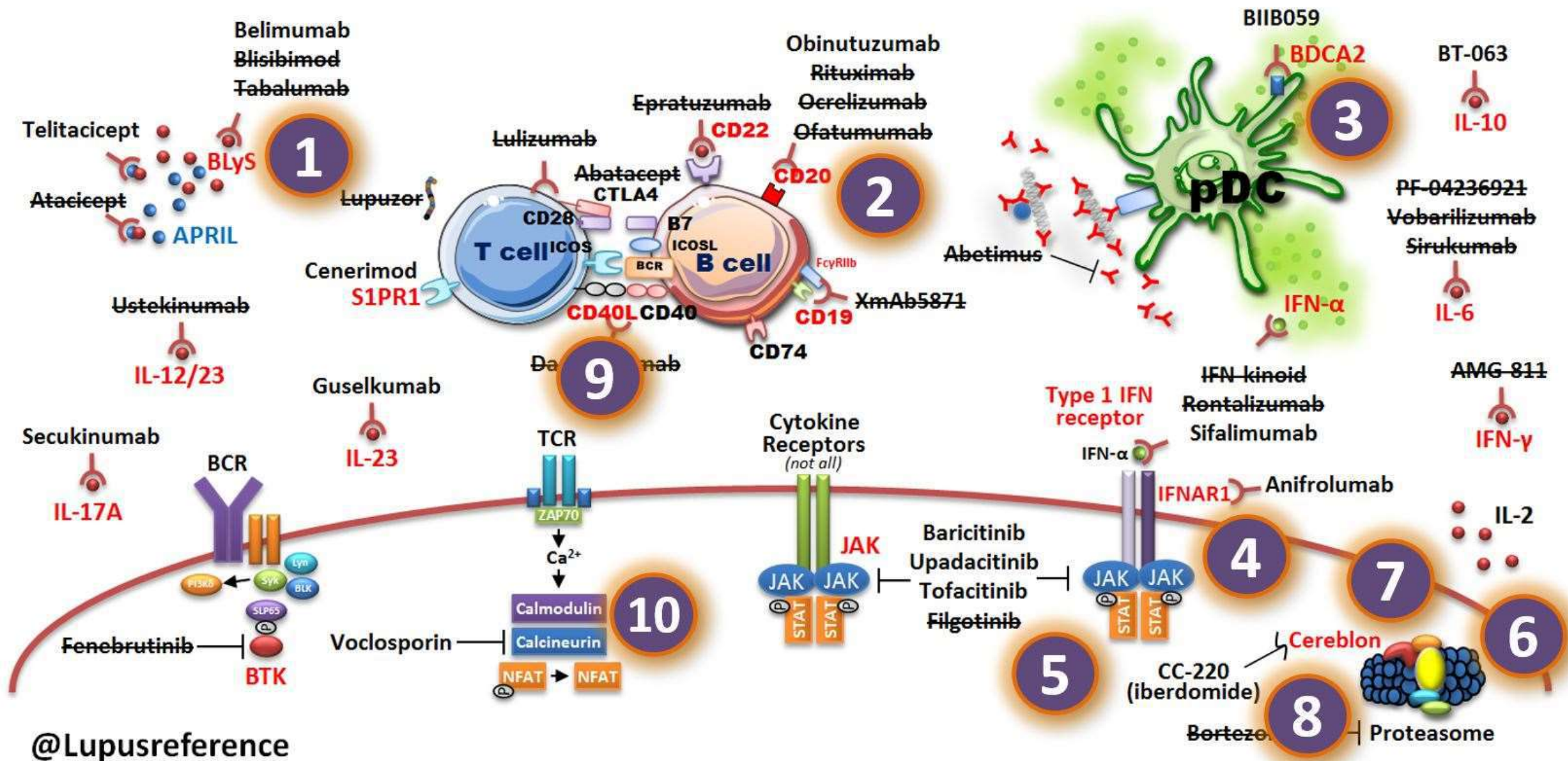
Joseph F. Merola, April Armstrong, Saakshi Khattri, So Yeon Paek, Byron Padilla, Cuiyong Yue, show all

Article: 2342383 | Received 07 Nov 2023, Accepted 08 Apr 2024, Published online: 18 Apr 2024

Cite this article <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2342383>



# Most promising therapeutic targets in SLE

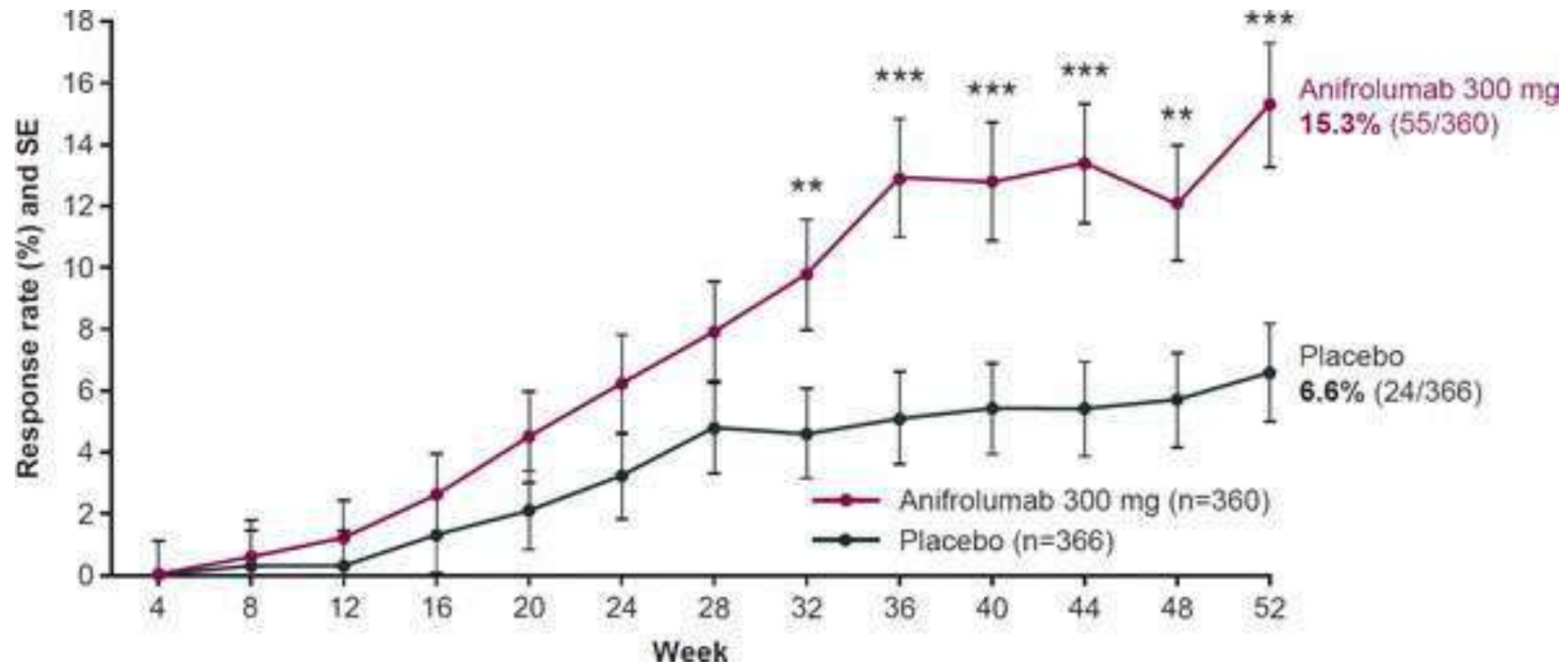


# 3. Új támadáspontok

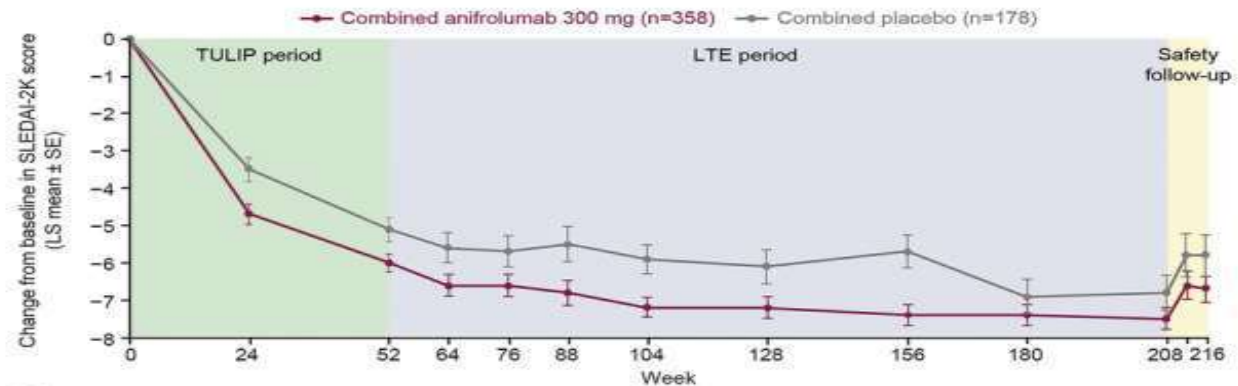
## **ANIFROLUMAB**

- ▶ 1x300 mg iv., 4 hetente
- ▶ egy humán immunglobulin G1 kapp (IgG1 $\kappa$ ) monoklonális antitest IFN-I receptor 1-es altípusa ellen
- ▶ SLE-ben törzskönyvezett
- ▶ Közepesúlyos, súlyos, standard terápiára nem reagáló SLE-ben





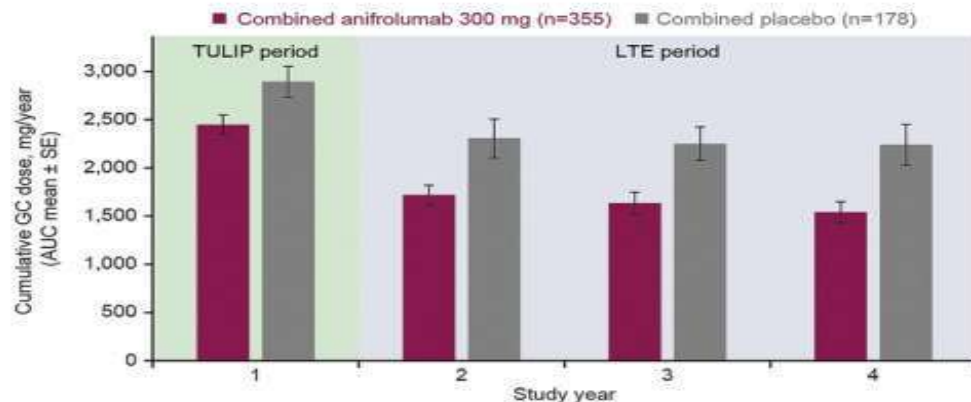
A



Number of patients at risk

Week	0	24	52	64	76	88	104	128	156	180	208	216
Combined anifrolumab 300 mg	358	325	293	220	210	182	198	187	173	156	140	112
Combined placebo	178	165	145	90	85	72	85	72	55	50	44	34

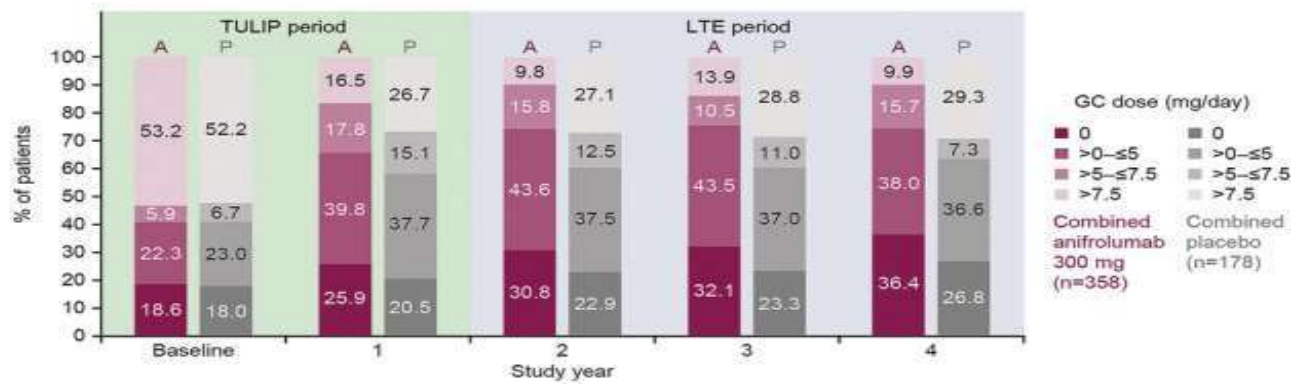
B



Number of patients at risk

Study year	1	2	3	4
Combined anifrolumab 300 mg	355	254	233	208
Combined placebo	178	112	94	72

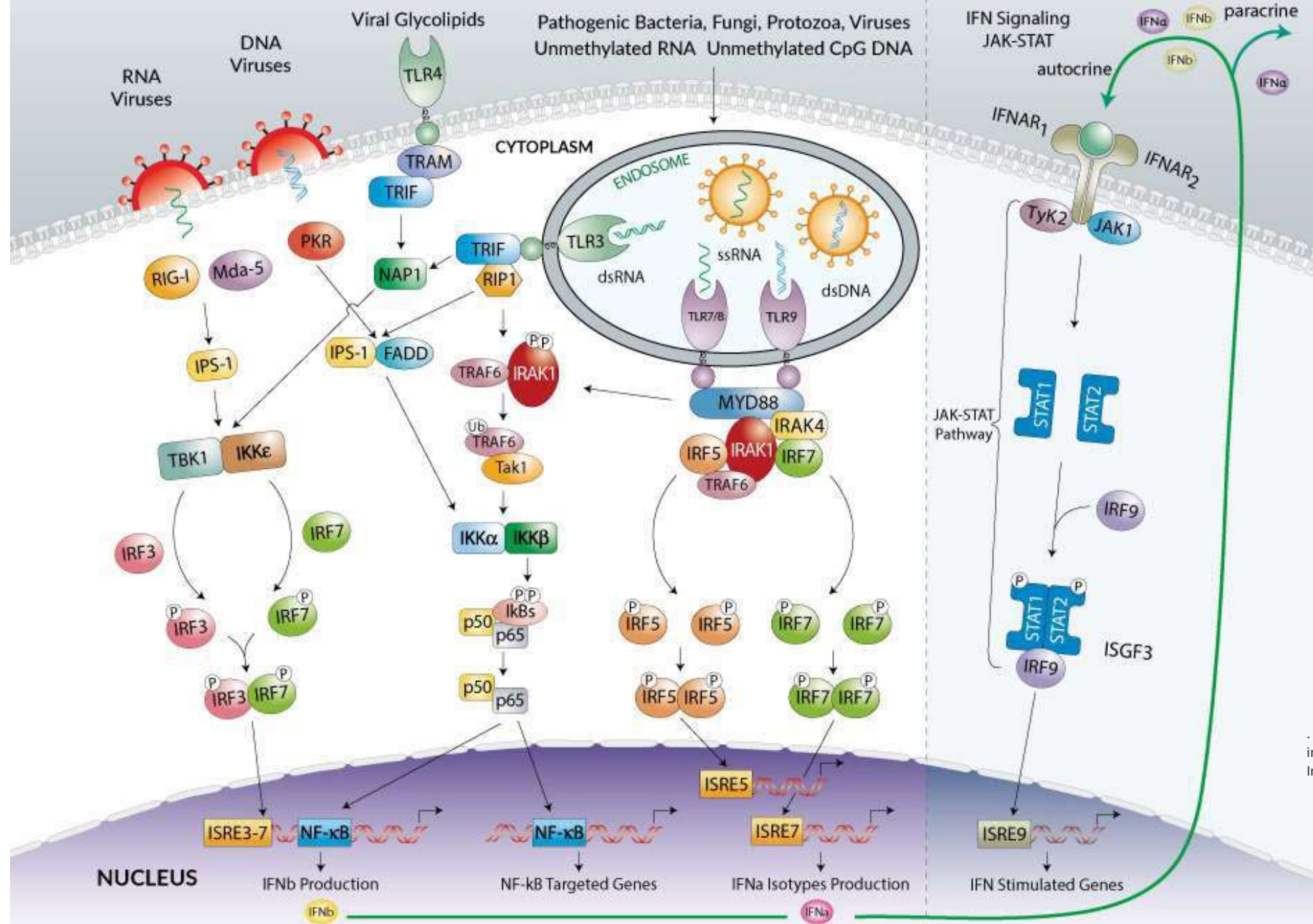
C



# I IFN útvonal

- ▶ Szinte az összes sejt képes termelni az I IFN-t virális vagy egyéb örökítő anyaggal való érintkezés hatására
- ▶ I-IFN ligandok kapcsolódnak az IFNAR-hoz, melynek 2 alegysége van
- ▶ JAK1 és TYK2 aktiválása
- ▶ Gene factor 3 transcription factor komplex aktiválása
- ▶ Virális infekciók elleni védekezés
- ▶ Veleszületett és adaptív immunrendszer aktiválása, az antigén specifikus válasz triggerelése

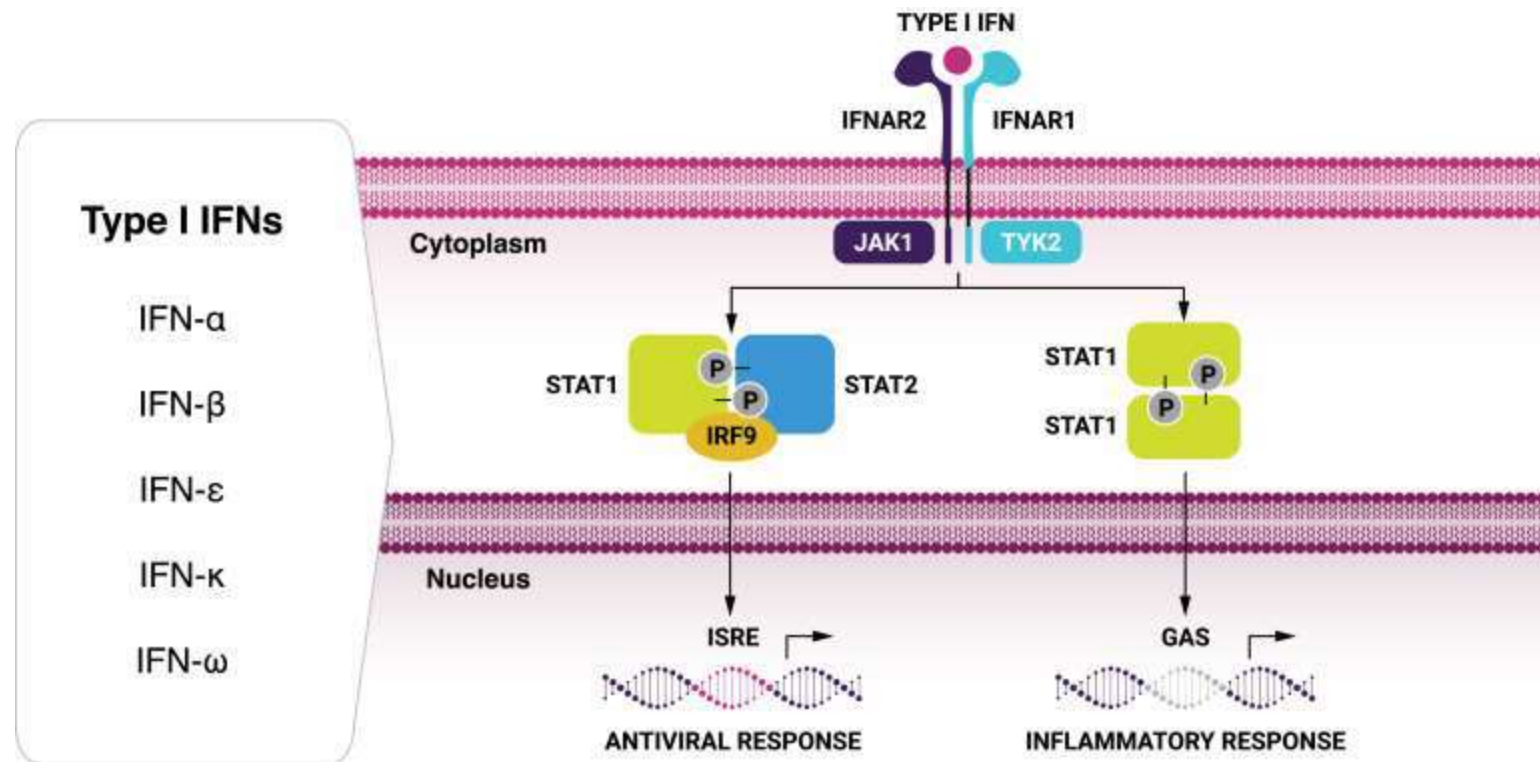
# Type I IFN Production and Signaling



. Kato H. et al., 2005. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. *Immunity*. 23(1):19-28.

# Targeting the Type I Interferon Pathway in Glomerular Kidney Disease: Rationale and Therapeutic Opportunities

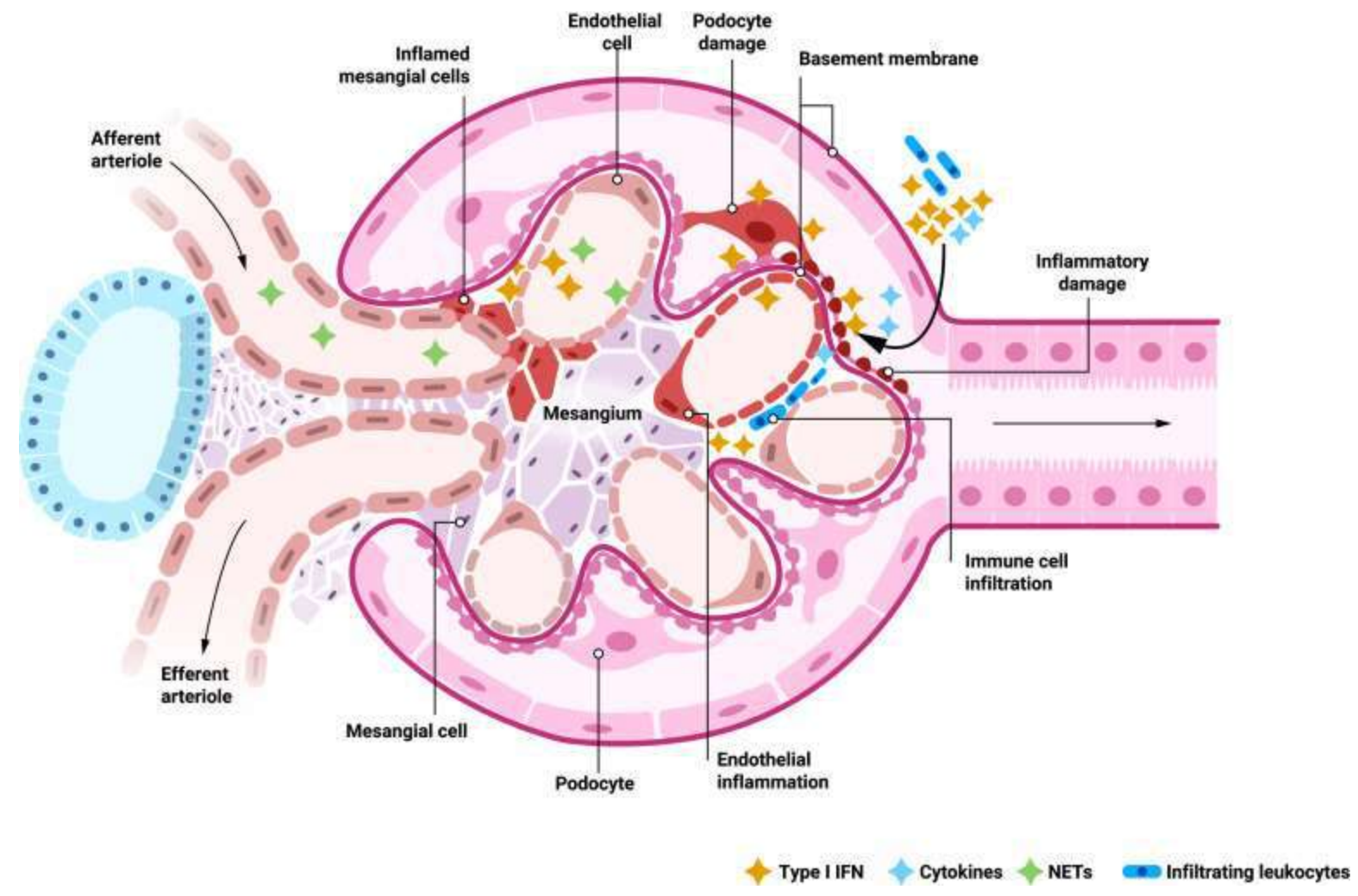
James Tumlin<sup>1</sup> · Brad Rovin<sup>2</sup> · Hans-Joachim Anders<sup>3</sup> · ... · Alessandro Sorrentino<sup>8,11</sup> · Kevin Woollard<sup>9</sup> · Nicola Ferrari





# Targeting the Type I Interferon Pathway in Glomerular Kidney Disease: Rationale and Therapeutic Opportunities

James Tumlin<sup>1</sup> · Brad Rovin<sup>2</sup> · Hans-Joachim Anders<sup>3</sup> · ... · Alessandro Sorrentino<sup>8,11</sup> · Kevin Woollard<sup>9</sup> · Nicola Ferrari

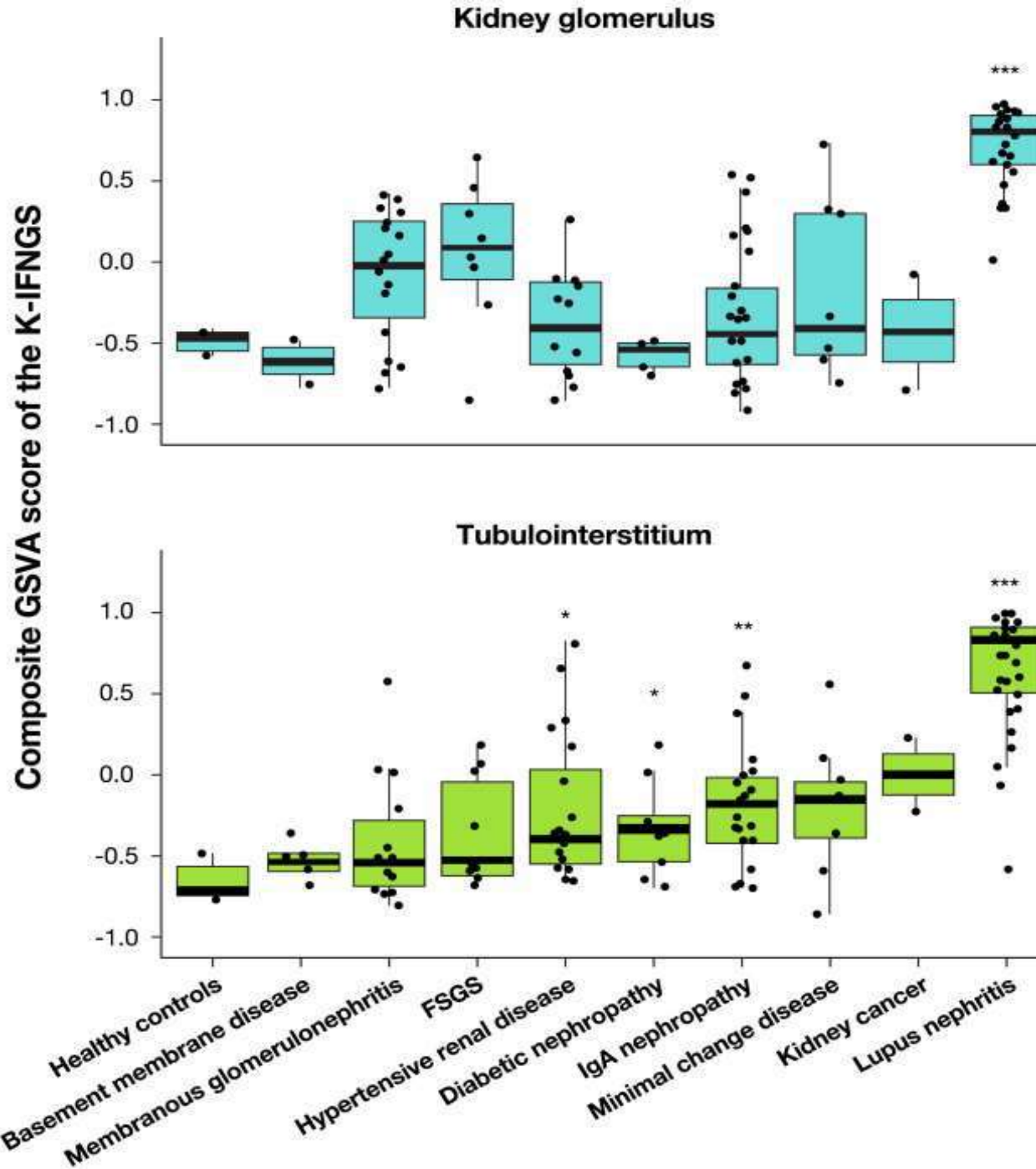


**REVIEW** Volume 10, Issue  
1 P29-39 January 2025 **Open  
access**

Targeting the Type I Interferon  
Pathway in Glomerular Kidney  
Disease: Rationale and  
Therapeutic Opportunities

[James Tumlin](#)<sup>1</sup> · [Brad Rovin](#)<sup>2</sup> · [Hans-  
Joachim Anders](#)<sup>3</sup> ·

... · [Alessandro Sorrentino](#)<sup>8,11</sup> · [Kevin Wooll  
ard](#)<sup>9</sup> · [Nicola Ferrari](#)





# Targeting the Type I Interferon Pathway in Glomerular Kidney Disease: Rationale and Therapeutic Opportunities

James Tumlin<sup>1</sup> · Brad Rovin<sup>2</sup> · Hans-Joachim Anders<sup>3</sup> · ... · Alessandro Sorrentino<sup>8,11</sup> · Kevin Woollard<sup>9</sup> · Nicola Ferrari

Treatment(s)	Type	Target	Development status	Type I IFN signature activity <sup>a</sup>
<b>Anifrolumab</b>	IgG <sub>1</sub> $\kappa$ monoclonal antibody	IFNAR1	Approved for treatment of moderate-to-severe SLE without severe, active LN; phase 3 clinical trial in patients with active, proliferative LN is ongoing (NCT05138133)	87.4% at 300 mg Q4W <sup>b</sup>
<b>Sifalimumab</b>	IgG <sub>1</sub> $\kappa$ monoclonal antibody	Majority of IFN $\alpha$ subtypes	Clinical development discontinued after phase 2 clinical trial in SLE	57% at 0.3 mg/kg
<b>Rontalizumab</b>	IgG <sub>1</sub> monoclonal antibody	All IFN $\alpha$ subtypes	Clinical development discontinued after phase 2 clinical trial in SLE	68.7% at 3 mg/kg
<b>Filgotinib+ lanraplenib</b>	JAK inhibitor+ SYK inhibitor	JAK, SYK	Phase 2 trial in patients with LMN (NCT03285711)	Filgotinib 45% at 200 mg/d Lanraplenib 105% at 30 mg/d

# 3. Fibrózis gátlás

## NINTEDANIB

- ▶ P. o 2x150 mg
- ▶ FDA 2019. szeptemberben fogadta el
- ▶ hatóanyaga kismolekulájú tirozin-kináz inhibitor: gátolja a trombocita eredetű növekedési faktor receptor (PDGFR)  $\alpha$  és  $\beta$  típusát, a fibroblaszt növekedési faktor receptor (FGFR) 1-3-as típusát és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor receptor (VEGFR) 1-3-as típusát
- ▶ a tüdőfibrózis preklinikai modelljeiben erős antifibrotikus és gyulladáscsökkentő hatást fejt ki
- ▶ SSc-ILD kezelésére az 576 beteg bevonásával végzett randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos fázis III SENSCLIS vizsgálat- betegek 52 héten keresztül (egyres betegek 100 héten át) naponta kétszer kaptak 150 mg nintedanibot, az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás (FVC, forced vital capacity), mint a tüdőbetegség progressziója egy éven belüli változása volt a kiinduláshoz képest. A fő másodlagos végpontok: Rodnan Skin Score (mRSS), valamint az életminőséget mérő SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) kérdőív.
- ▶ A vizsgálatban részt vevő betegeknél leggyakrabban tapasztalt súlyos mellékhatás a tüdőgyulladás, míg a leggyakoribb mellékhatás a hasmenés volt

# CTD-ILD

- ▶ CTD-ILD kedvezőbb prognózisú az idiopathiás ILD-hez, különösen az IPF-hez képest
- ▶ Kivéve: RA UIP-ILD!!
- ▶ Szisztémás sclerosisban a leggyakoribb: 70-80%, fő mortalitás
  - ▶ Restriktív légzésfunkciós zavar: 93%, főleg diffúz cutanban
  - ▶ Raynaud, + kapillár, ANA pozitivitás, 10%- a neg HRCT után ILD-s lesz!!
- ▶ Polymyositis/Dermatomyositis
  - ▶ 40-65 %-ban, anti-szintetáz szindrómában vezető manifesztáció és mortalitás
  - ▶ 1/3-ában megelőzi a bőr- és izom tüneteket

# CTD-ILD

- ▶ SLE-ben 33%-ban fordul elő, legtöbbször tünetmentes, leginkább OIP
- ▶ Sjögren-szindrómában nem vezető tünet, de egyre gyakrabban látjuk
  - ▶ NSIP, LIP, OIP, UIP, primer pulmonalis lymphoma, amyloidosis
- ▶ MCTD: 21-66%, főleg NSIP
- ▶ RA: a tüdő az immunitás patogenezisében kiemelt extraartikuláris predilekciós hely, kóros citrullináció
  - ▶ILD gyakori, de rheumás csomók, pleura megvastagodás, Caplan-szindróma, bronchiolitis
- ▶ Spondylitis ankylopoetica: mellkasfal abnormalitásai, de ILD is lehet

# RA-ILD

- ▶ ILD az RA-s betegek **5-10 %-ban**
- ▶ Halálozási rizikó megnő, legfőbb oka, 3x-ára növeli, 5 éves halálozás: 38%
- ▶ Rizikófaktorok: **férfi nem, dohányzás**, idősebb kor, extraartikularis tünetek, **szeropozitivitás**, GERD, obesitas, környezeti faktorok
- ▶ Fibrosis dominál: 5 éves túlélés < 50%, gyulladásosnál > 80%
- ▶ Mellkas CT mintázatok: UIP, NSIP



Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2024.

	Systemic Sclerosis	Myositis	MCTD	Rheumatoid Arthritis	Sjögren's
<b>First-line ILD therapy</b>	<p>Preferred</p> <p>Mycophenolate<sup>†</sup> Tocilizumab Rituximab</p>	<p>Preferred</p> <p>Mycophenolate<sup>†</sup> Azathioprine Rituximab CNI</p>	<p>Preferred</p> <p>Mycophenolate<sup>†</sup> Azathioprine Rituximab</p>	<p>Preferred</p> <p>Mycophenolate<sup>†</sup> Azathioprine Rituximab</p>	<p>Preferred</p> <p>Mycophenolate<sup>†</sup> Azathioprine Rituximab</p>
<b>Additional options</b>	<p>Cyclophosphamide Nintedanib Azathioprine</p>	<p>JAKi Cyclophosphamide</p>	<p>Tocilizumab Cyclophosphamide</p>	<p>Cyclophosphamide</p>	<p>Cyclophosphamide</p>
<b>Glucocorticoids</b>	<p>Strong recommendation against GCs</p>	<p>Short-term GCs*</p>	<p>Short-term GCs*</p>	<p>Short-term GCs*</p>	<p>Short-term GCs*</p>

■ Strong recommendation *against*    ■ Conditional recommendation

**Figure 1: Initial treatment options for the treatment of interstitial lung disease associated with systemic autoimmune rheumatic diseases of interest.**

\* Decisions on GC dose and use of oral versus intravenous therapy depend on severity of disease. GCs should be used cautiously in patients with MCTD with a systemic sclerosis phenotype who may be at increased risk of renal crisis.

† Treatments are listed in order based on a hierarchy established by head-to-head votes, although the panel noted that decisions on which first-line therapy to use were dependent on specific situations and patient factors. In all diseases, mycophenolate was conditionally recommended over the other listed therapies. Therapies here are divided into "preferred" options and "additional options" based on the rank-order hierarchy.

MCTD = mixed connective tissue disease; GCs = glucocorticoids; CNI = calcineurin inhibitor; JAKi = janus kinase inhibitor

# PPF diagnózisa- antifibrotikus szerek



## PPF Guideline



### INBUILD® kritériumok<sup>1</sup>

A kezelés ellenére **≥ 1 teljesült a progresszió felsorolt feltételei közül a szűrés előtti 24 hónapban:**

- A várt érték %-ában kifejezett FVC relatív hanyatlása  $\geq 10\%$
- A várt érték %-ában kifejezett FVC relatív hanyatlása  $\geq 5\%$  és  $< 10\%$ , valamint súlyosbodtak a légzőszervi tünetek
- A várt érték %-ában kifejezett FVC relatív hanyatlása  $\geq 5\%$  és  $< 10\%$ , valamint nagyobb kiterjedésű lett a HRCT-felvételen látható fibrosis
- Súlyosbodtak a légzőszervi tünetek, és nőtt a fibrosis kiterjedtsége a HRCT-felvételen

Az INBUILD® kritériumok esetén **≥ 1 feltételnek kell teljesülnie 2 éven belül**, míg a PPF igazolásához az irányelv szerint **≥ 2 feltételnek kell teljesülnie az elmúlt 1 éven belül**.

Az INBUILD® kritériumok az FVC relatív csökkenésén alapulnak, míg a PPF irányelvi kritériumai között az FVC abszolút csökkenése szerepel.

Az INBUILD® kritériumok a várt érték %-ában kifejezett FVC  $\geq 10\%$ -os relatív csökkenését veszik figyelembe önmagában, de hasonlóan az irányelv szerinti PPF-kritériumokhoz, a  $\geq 5 - < 10\%$  is alkalmazható, ha súlyosbodnak a légzőszervi tünetek, vagy ha nagyobb kiterjedésű lesz a fibrosis a HRCT-felvételen.

A PPF-kritériumok közé tartozik a DL<sub>CO</sub>  $\geq 10\%$ -os abszolút hanyatlása.

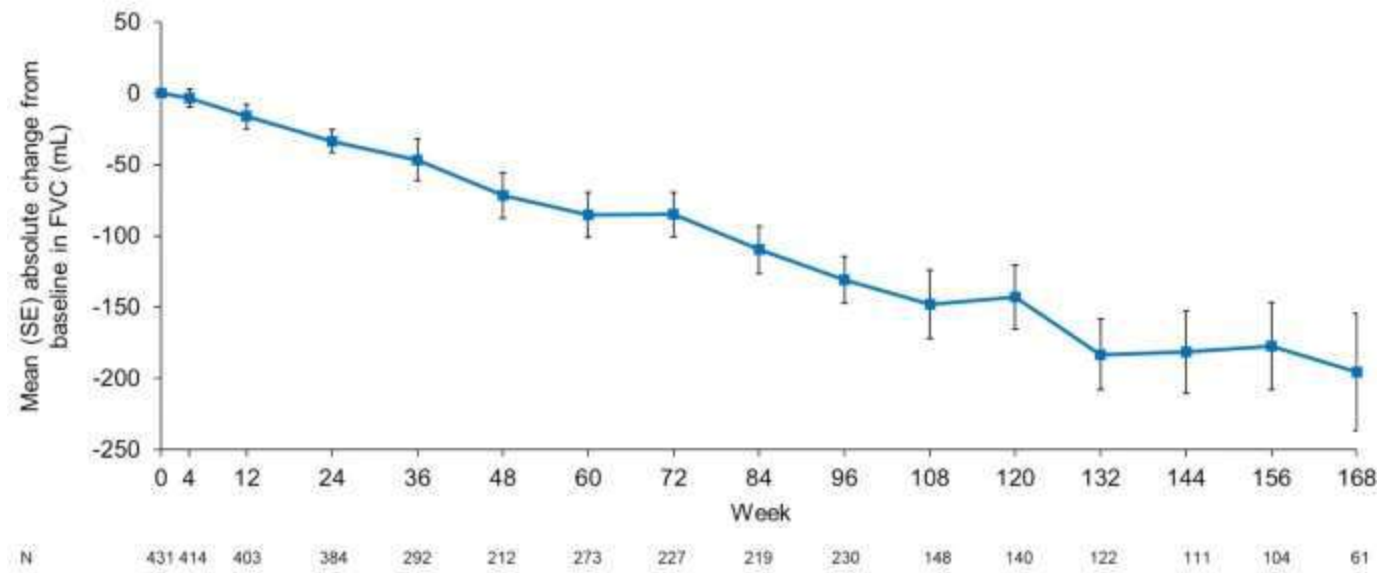
Az INBUILD® kritériumok nem nyújtanak radiológiai progresszióra vonatkozó specifikus iránymutatást, mely megtalálható a PPF-kritériumokban.

### A PPF irányelvi kritériumai<sup>2</sup>

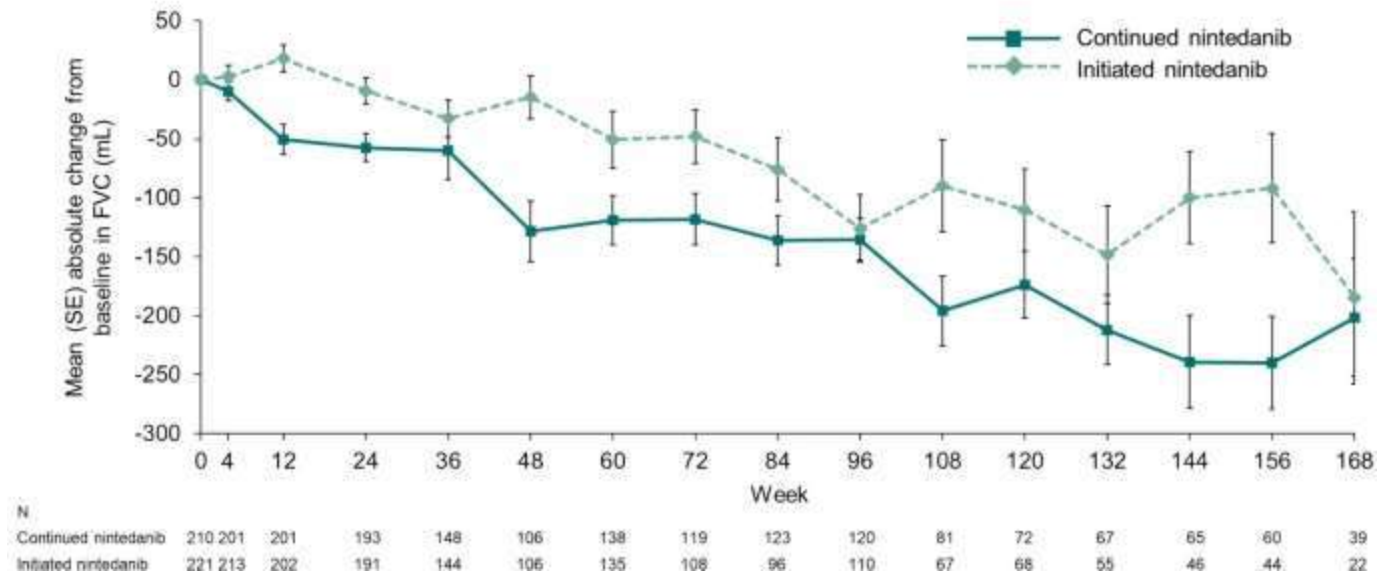
A PPF felismeréséhez szükséges klinikai, élettani és radiológiai kritériumok (az alábbiak közül **≥ 2 előfordult az elmúlt évben**, egyéb lehetséges magyarázat nélkül):

- Súlyosbodó légzőszervi tünetek
- Progresszióra utaló fiziológiai evidencia
  - A várt érték %-ában kifejezett FVC abszolút hanyatlása  $\geq 5\%$  1 év követési idő alatt.
  - A várt érték %-ában kifejezett (és Hb-ra korrigált) DL<sub>CO</sub> abszolút hanyatlása  $\geq 10\%$  1 év követési idő alatt.
- Progresszióra utaló radiológiai evidencia

a)



b)





(acquired)

## CAUSES OF

# EOSINOPHILIA

## MANIFESTATIONS OF

### Neoplasms

1. Clonal Disorders of Eosinophils (Acute and Chronic Eosinophilic Leukemia)
2. Lymphoid malignancies
3. Solid Tumors
4. Mastocytosis

### Allergies

- Drugs (including DRESS)
- ABPA  
(Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis)

### Adrenal

Insufficiency

### Churg-Strauss (EGPA)

### Pathogens

- Invasive Parasites
- Coccidioides (fungus)

# IL-5

(-)

Mepolizumab (anti IL-5)  
Corticosteroids



↑ Eosinophils

↑ IgE

## Rhinosinusitis Asthma

Pneumonitis  
Myocarditis  
Esophagitis  
Gastroenteritis  
Hepatitis  
Interstitial Nephritis

Neuritis  
Myositis, Fasciitis,  
Panniculitis, Cellulitis  
Rash  
Vasculitis

Patients may have either

1. Organ specific disease (e.g Eosinophilic Myositis, Eosinophilic esophagitis) if immune stimulus is residing in a single organ system.
2. Multi-organ manifestations if high numbers of eosinophils are residing in the blood

**2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY**  
**CLASSIFICATION CRITERIA FOR EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

---

**CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA**

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having eosinophilic granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

**CLINICAL CRITERIA**

Obstructive airway disease	+3
Nasal polyps	+3
Mononeuritis multiplex	+1

**LABORATORY AND BIOPSY CRITERIA**

Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	+5
Extravascular eosinophilic-predominant inflammation on biopsy	+2
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-3
Hematuria	-1

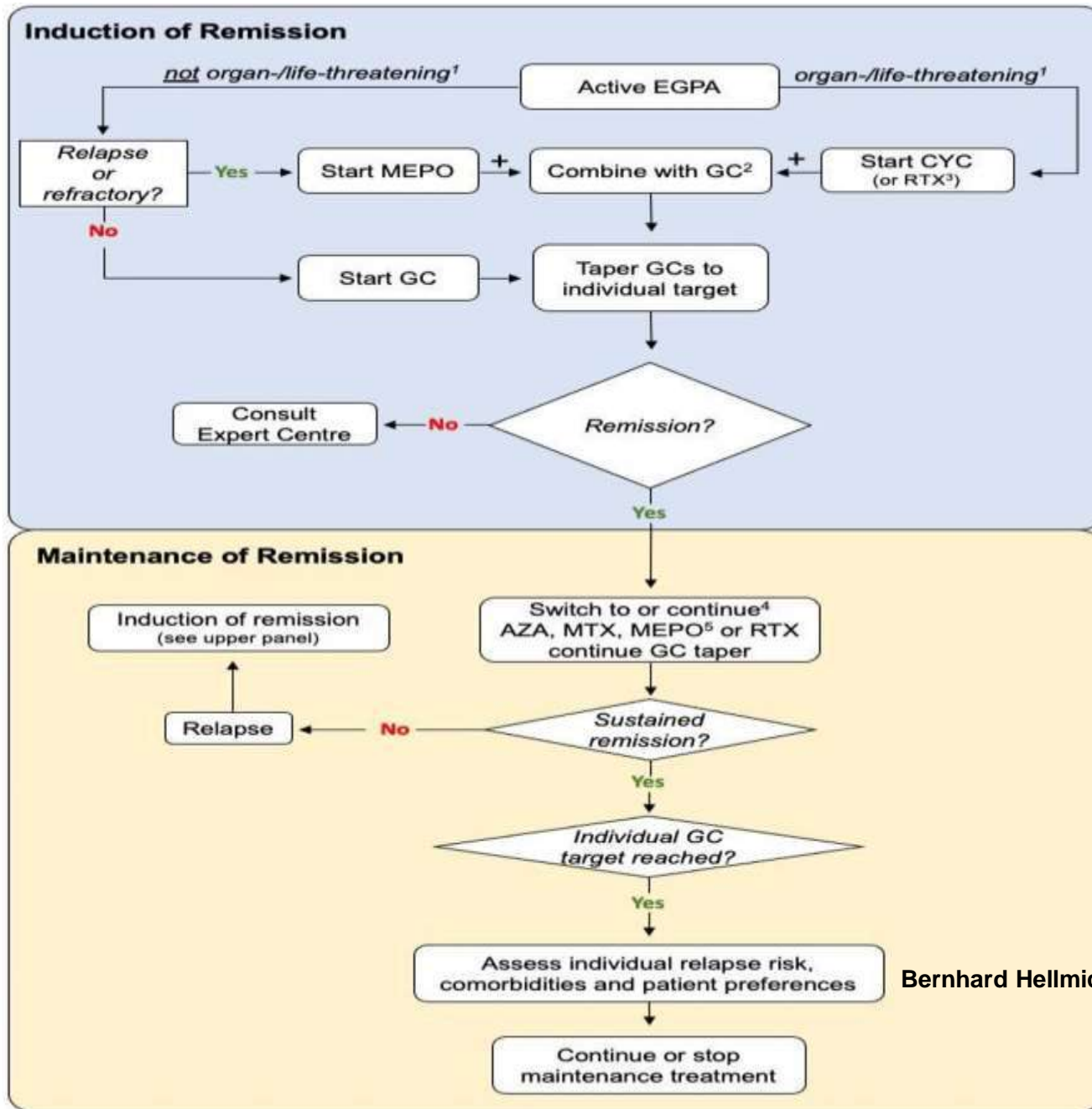
---

**Sum the scores for 7 items, if present. A score of  $\geq 6$  is needed for classification of EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS.**

---

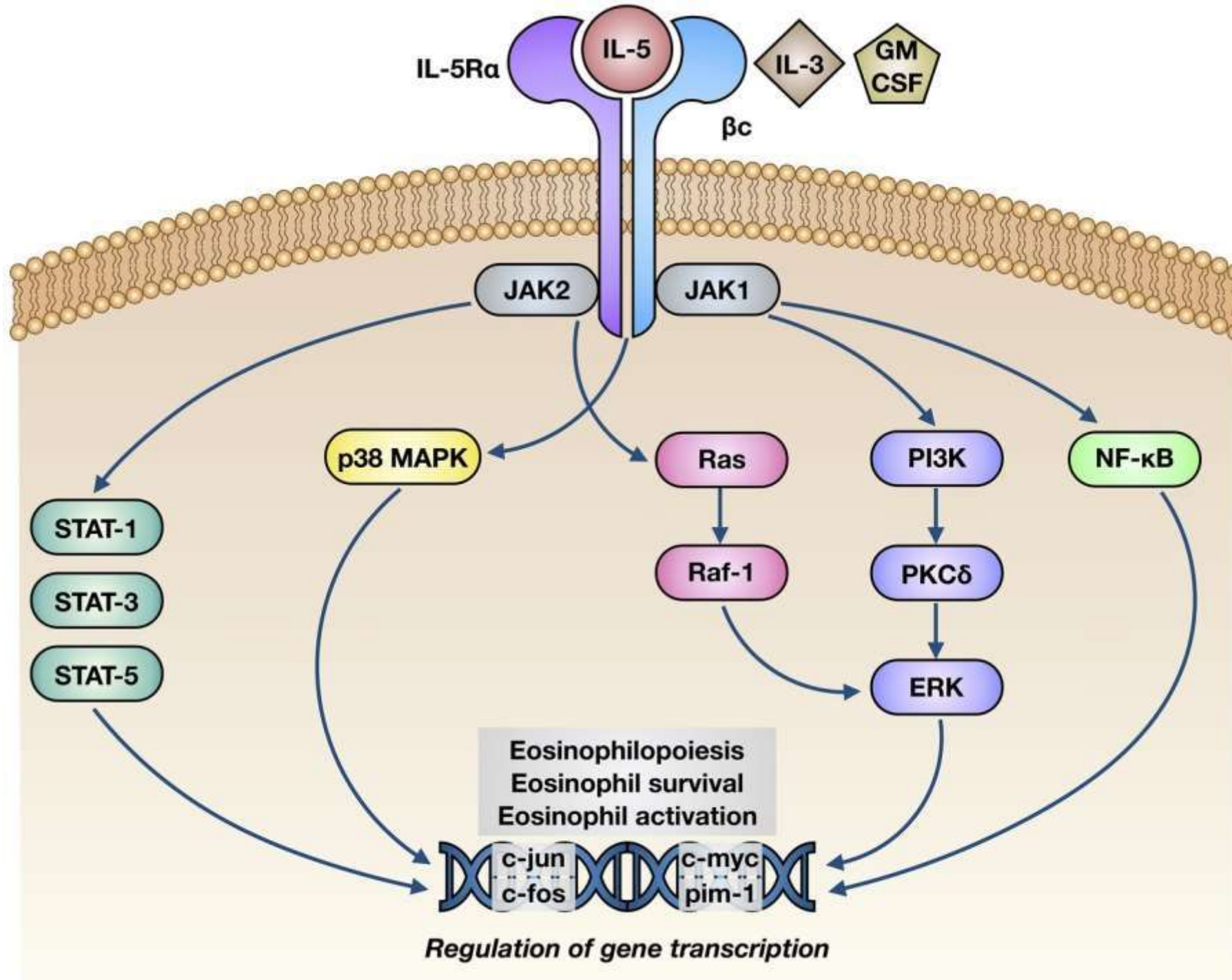


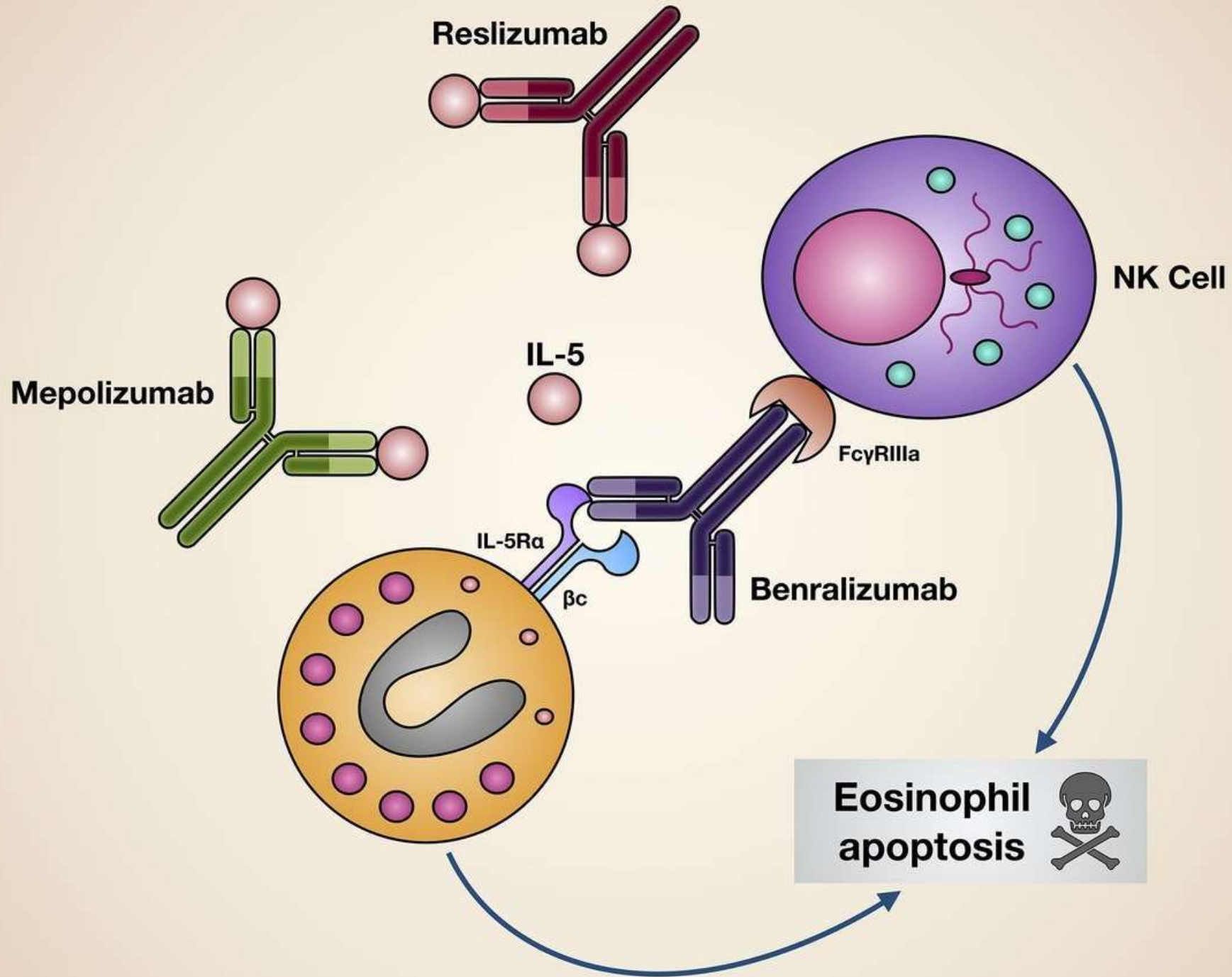
The 2022 EULAR algorithm for treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). 1 See table 2 for examples of organ/life-threatening and not organ/life-threatening manifestations. 2 See table 4 for an example of GC dosing (note: validated in MPA and GPA only). 3 Consider use of RTX over CYC in patients (m/f) with childbearing potential or previous exposure to CYC at an individual cumulative dosage considered to be associated with an increased risk of complications. 4 Individualised duration of maintenance treatment. 5 In patients with relapsing or refractory EGPA without organ-threatening manifestations at the time of relapse, MEPO is preferred for maintenance of remission, and AZA, MTX or RTX can be



Bernhard Hellmich et al. Ann Rheum Dis 2024;83:30-47



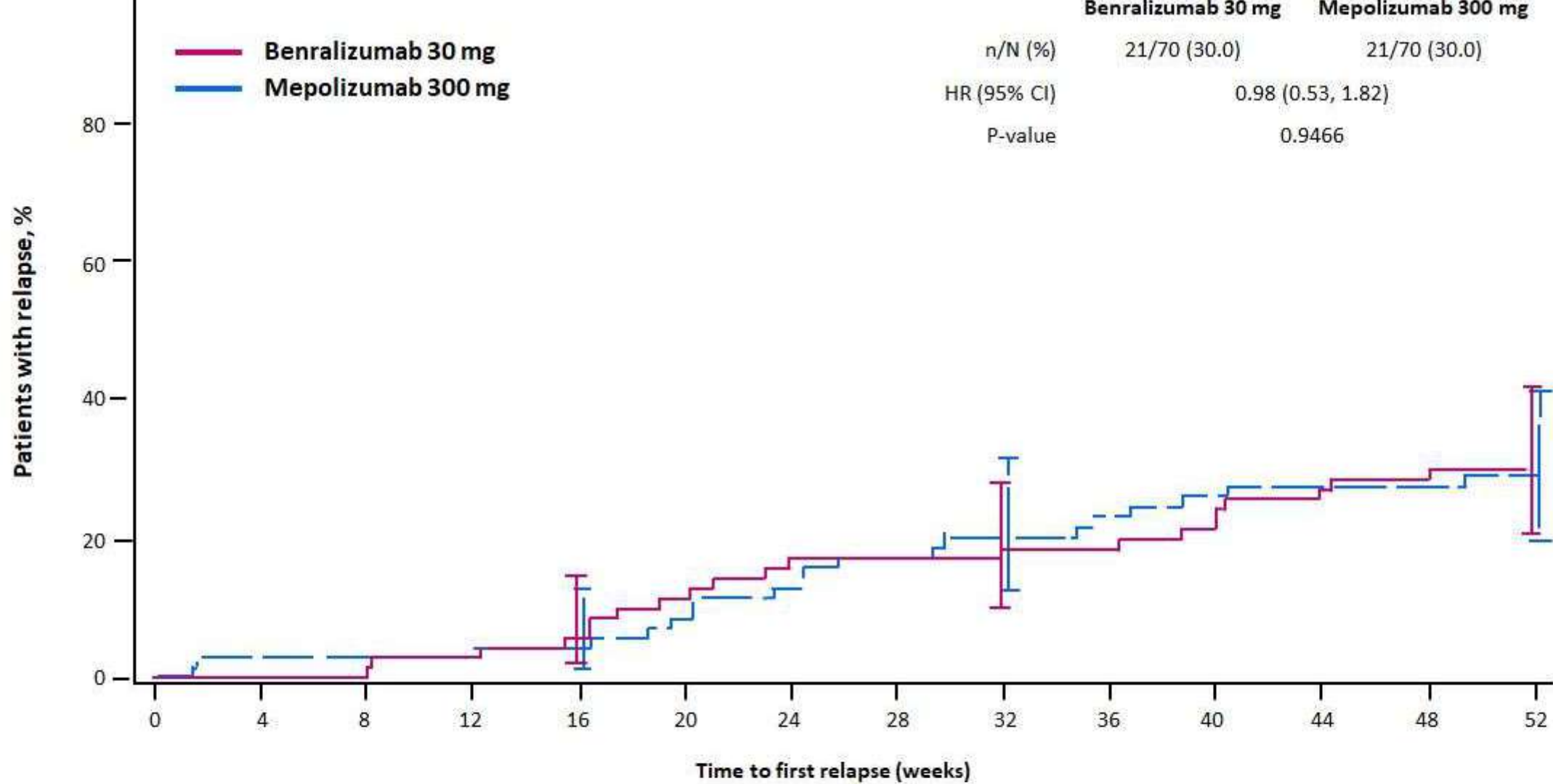




# IL-5 gátlás

- ▶ Mepolizumab (rezlizumab)
  - ▶ IL-5 molekulához kötődik, akadályozza a receptorhoz való kötődését
  - ▶ Súlyos eosinophil asztma, krónikus rhinosinusitis orrpolippal – 100 mg/ 4 hét
  - ▶ EGPA és HES 300 mg/4 hét
- ▶ Benralizumab
  - ▶ Eosinophil sejtekhez kötődik azok IL5R-án keresztül majd a NK-sejtek, macrophagok Fc receptorához kötődve fokozott apoptózist indukálnak





	Benralizumab 30 mg	Mepolizumab 300 mg
n/N (%)	21/70 (30.0)	21/70 (30.0)
HR (95% CI)	0.98 (0.53, 1.82)	
P-value	0.9466	

N patients at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Benralizumab 30 mg	70	70	68	66	62	58	58	58	58	57	55	51	50	41
Mepolizumab 300 mg	68	68	66	66	63	60	57	54	52	50	49	49	49	38

Relapse was defined as worsening or persistence of active disease characterized by: active vasculitis (BVAS >0), or active symptoms and/or signs of asthma with a corresponding worsening in ACQ-6 score, or active nasal and/or sinus disease with a corresponding worsening in at least one of the sino-nasal symptom questions; warranting: an increase of OGCs, or an increased dose or addition of an immunosuppressive agent, or hospitalization related to worsening of EGPA. The HR (benralizumab vs mepolizumab) and 95% CIs were estimated using a Cox regression model with Efron method to control for ties. The covariates in the model included treatment arm, baseline dose of OGC (prednisone/prednisolone), baseline BVAS, and region. P-value was calculated using unstratified log-rank test.

ACQ-6, 6-item Asthma Control Questionnaire; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; CI, confidence interval; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; HR, hazard ratio; OGC, oral glucocorticoids.





**Köszönöm a figyelmet!**

