

World Lupus Day 2024

Svjetski dan lupusa 2024.

World Lupus Day is held every year on May 10th to raise awareness about this complex and often difficult-to-diagnose autoimmune disease. Early diagnosis and timely treatment are crucial for improving the quality of life of those affected. On World Lupus Day, numerous activities are organized, such as public campaigns, lectures, and humanitarian events. The goal is to educate the public about systemic lupus, provide support to those affected, and encourage research into new therapeutic options.

On May 9, 2024, the now traditional 4th Symposium was held to mark World Lupus Day, organized by the Croatian Society for Rheumatology and the Referral Center for Systemic Lupus Erythematosus and Related Diseases at the Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Zagreb.

We had the opportunity to hear engaging lectures on current topics related to systemic lupus erythematosus (SLE), delivered by Prof. Miroslav Mayer, Assistant Prof. Ivan Padjen, Assistant Prof. Marija Bakula, Dr. Krešimir Rukavina and Dr. Marija Šćepović Ljucović.

The symposium was opened by Prof. Branimir Anić, Head of the Division of Clinical Immunology and Rheumatology.

After the opening remarks, Assistant Prof. Marija Bakula presented a lecture on the role of biologic agents in the treatment of SLE, focusing on rituximab, belimumab, and anifrolumab, aligned with the updated 2023 EULAR recommendations. The guidelines recognize biologic therapies as viable options for refractory disease forms. Rituximab, although not formally approved for SLE, is frequently used off-label, particularly in refractory cases. Clinical trials EXPLORER (2010) and LUNAR (2012) did not demonstrate statistically significant differences compared to placebo. Nevertheless, the LUNAR trial demonstrated encouraging improvements in proteinuria reduction and remission. Belimumab, a human monoclonal antibody targeting the BAFF cytokine, was approved for SLE in adults in 2011 and in children in 2019. It represents the first drug approved for SLE in over five decades. The BLISS-52 and BLISS-76 studies showed significant improvements in disease activity indices and reductions in relapse rates. According to the 2024 EULAR recommendations, belimumab is indicated for active SLE without central nervous system involvement or lupus nephritis,

Svjetski dan lupusa obilježava se 10. svibnja svake godine u svrhu podizanja svijesti o ovoj složenoj autoimunoj bolesti koju je u većini slučajeva izuzetno teško dijagnosticirati. Rana dijagnoza i pravovremeno liječenje lupusa ključni su za poboljšanje kvalitete života osoba oboljelih od ove bolesti. Na Svjetski dan lupusa organiziraju se brojne aktivnosti i događanja poput javnih kampanja, predavanja i humanitarnih događaja. Ta se događanja održavaju s ciljem edukacije javnosti o sistemskom lupusu, pružanja podrške oboljelima i poticanja istraživanja novih terapijskih mogućnosti.

Dana 9. svibnja 2024. održan je sada već tradicionalni, 4. simpozij povodom Svjetskog dana lupusa u organizaciji Hrvatskoga reumatološkog društva i Referentnog centra Ministarstva zdravstva RH za SLE i srodne bolesti pri Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinici za unutarnje bolesti, Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

Imali smo priliku poslušati zanimljiva predavanja o aktualnim temama u vezi sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) koja su održali prof. dr. sc. Miroslav Mayer, doc. dr. sc. Ivan Padjen, doc. dr. sc. Marija Bakula, Krešimir Rukavina, dr. med. i Marija Šćepović-Ljucović, dr. med.

Simpozij je pozdravnim govorom otvorio prof. dr. sc. Branimir Anić, pročelnik Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju.

Nakon uvodnog govora, doc. dr. sc. Marija Bakula održala je predavanje o ulozi bioloških lijekova u liječenju SLE-a, s naglaskom na rituksimab, belimumab i anifrolumab, u skladu s ažuriranim preporukama EULAR-a iz 2023. godine. U smjernicama je biološka terapija prepoznata kao održiva opcija za refraktorne oblike bolesti. Iako nije službeno odobren za liječenje SLE-a, rituksimab se često upotrebljava izvan odobrenih indikacija, posebno u slučajevima refraktornih oblika bolesti. Klinička ispitivanja EXPLORER (2010.) i LUNAR (2012.) nisu pokazala statistički značajne razlike u usporedbi s placebom. No, kliničko ispitivanje LUNAR pokazalo je obećavajuća poboljšanja u smanjenju proteinurije i remisiji bolesti. Lijek belimumab, humano monoklonsko protutijelo usmjereno na citokin BAFF (faktor aktivacije B-stanica, engl. *B-cell activating factor*), odobren je za liječenje SLE-a u odraslih osoba 2011. i u djece 2019. godine. To je prvi lijek odobren za liječenje SLE-a u više od pet desetljeća. Klinička ispitivanja BLISS-52 i BLISS-76 pokazala su značajna poboljšanja u indeksima aktivnosti bolesti i sma-

as part of combination therapy with standard treatments. Anifrolumab, a monoclonal antibody targeting the type I interferon receptor, has been approved for the treatment of SLE since 2021. Clinical trials such as TULIP-1, TULIP-2, and MUSE demonstrated its efficacy in reducing disease activity, improving skin manifestations, and lowering corticosteroid use. In post hoc analyses, anifrolumab showed superior results in reducing swollen and tender joints compared to placebo, with a favorable impact on hematological manifestations. Real-world experience confirmed rapid clinical improvements and enhanced quality of life, including reduced fatigue and improved mobility. Early introduction of anifrolumab may favorably modify disease progression and reduce glucocorticoid exposure in patients with SLE. In clinical practice, rituximab continues to be used off-label in refractory cases, especially for hematologic manifestations and lupus nephritis, while belimumab's use is expanding to systemic manifestations and moderate disease activity. Key challenges in everyday practice include drug accessibility, costs, treatment duration, and identifying optimal candidates for biologic therapy. The development of new agents like anifrolumab, alongside the use of biomarkers and a deeper understanding of the immunopathogenesis, offers promising prospects for the future.

In a subsequent session, Assistant Prof. Ivan Padjen delivered an insightful lecture on the importance of the interferon (IFN) signature in the diagnosis and treatment of SLE. He explained the complex role of type I IFN in the pathogenesis of SLE, where genetic predisposition combined with environmental and hormonal triggers leads to chronic inflammation, immune dysregulation, and eventual tissue damage. Elevated production of cytokines, interferons, and autoantibodies characterizes the early and progressive stages of SLE, with type I IFN being a crucial driver of autoimmune activation. Dr. Padjen detailed the three types of IFN pathways, the diversity of IFN receptors across different tissues, and the pathogenic positive feedback loop initiated by type I IFN in SLE. He highlighted that IFN-driven processes are evident years before clinical disease manifests, as evidenced by elevated IFN activity and autoantibody production in preclinical stages. The presence of an "interferon gene signature" (IFNGS) has been observed in 60–80% of patients with SLE, correlating with disease activity and severity. The methods for measuring IFNGS, mostly through transcriptional profiling rather than direct measurement of IFN proteins, were discussed, noting considerable variability due to tissue-specific expression patterns and technical differences in gene selection. Assist. Prof. Padjen also presented studies showing that IFNGS levels can stratify patients by disease phenotype and may predict therapeutic responses, although the clinical utility of

njenje stopa recidiva. Prema preporukama EULAR-a iz 2024. godine, belimumab je indiciran za liječenje aktivnog SLE-a bez zahvaćenosti središnjega živčanog sustava ili lupusnog nefritisa, kao dio kombinirane terapije sa standardnim lijekovima. Anifrolumab, monoklonsko protutijelo usmjereno na receptor interferona tipa I, odobren je za liječenje SLE-a od 2021. godine. Klinička ispitivanja poput TULIP-1, TULIP-2 i MUSE pokazala su njegovu učinkovitost u smanjenju aktivnosti bolesti, poboljšanju kožnih manifestacija i smanjenju upotrebe kortikosteroida. U *post hoc* analizama anifrolumab je pokazao odlične rezultate u smanjenju otečenosti i osjetljivosti zglobova u usporedbi s placebo, s povoljnim utjecajem na hematološke manifestacije. Iskustvo iz stvarnog svijeta potvrdilo je brz klinički odgovor i poboljšanu kvalitetu života, uključujući smanjenje umora i poboljšanje pokretljivosti. Rano uvođenje anifrolumaba u terapiju može zaustaviti progresiju bolesti i smanjiti izloženost glukokortikoidima u bolesnika sa SLE-om. U kliničkoj praksi rituximab se i dalje upotrebljava izvan odobrenih indikacija u slučajevima refraktornih oblika bolesti, posebno za hematološke manifestacije i lupusni nefritis, dok se upotreba belimumaba proteže na sistemske manifestacije i umjerenu aktivnost bolesti. Ključni izazovi u svakodnevnoj praksi uključuju dostupnost lijekova, troškove, trajanje liječenja i prepoznavanje optimalnih kandidata za biološku terapiju. Razvoj novih lijekova poput anifrolumaba, uz upotrebu biomarkera i dublje razumijevanje imunopatogeneze, pruža obećavajuće izgleda za budućnost.

U sljedećoj sesiji doc. dr. sc. Ivan Padjen održao je odlično predavanje o važnosti interferonskog (IFN) potpisa u dijagnozi i liječenju SLE-a. Objasnio je složenu ulogu IFN-a tipa I u patogenezi SLE-a, u kojoj genetska predispozicija u kombinaciji s okolišnim i hormonskim okidačima dovodi do kronične upale, imunološke disregulacije i posljedičnog oštećenja tkiva. Povećana proizvodnja citokina, interferona i autoantitijela karakteristična je za rane i progresivne faze SLE-a, pri čemu je IFN tipa I ključni pokretač autoimune aktivacije. Doc. dr. sc. Padjen detaljno je opisao tri vrste IFN puteva, raznolikost IFN receptora u različitim tkivima i patogenu pozitivnu povratnu spregu koju pokreće IFN tipa I u SLE-u. Istaknuo je da su procesi koje pokreće IFN vidljivi godinama prije nego što se klinička bolest manifestira, što dokazuje povećana aktivnost IFN-a i proizvodnja autoantitijela u predkliničkim fazama. Prisutnost „interferonskog genetskog potpisa“ (engl. *interferon gene signature*, IFNGS) uočena je kod 60 – 80% pacijenata koji boluju od SLE-a, što je u korelaciji s aktivnošću i težinom bolesti. Raspravljalo se o metodama mjerenja IFNG-a, uglavnom transkripcijskim profiliranjem, a ne izravnim mjerenjem IFN proteina, uz napomenu o znatnoj varijabilnosti zbog tkivno specifičnih obrazaca genske ekspresije i

IFNGS still requires further validation. Importantly, anifrolumab, a monoclonal antibody targeting the type I IFN receptor, has shown significant efficacy in reducing IFNGS levels by 80–90% in high-IFNGS patients, as demonstrated in clinical trials such as TULIP-2. Nevertheless, residual IFN activity remains detectable, and the relationship between IFNGS reduction and clinical outcomes continues to be studied. The lecture concluded by emphasizing the potential role of IFNGS in patient stratification and individualized treatment planning in SLE, while cautioning that more standardized, longitudinal studies are needed to fully establish its place in clinical practice.

Dr. Krešimir Rukavina presented a lecture dedicated to the application of CAR T-cell therapy as an innovative approach in the treatment of SLE and other autoimmune diseases. Current standard treatments – comprising immunosuppressants, glucocorticoids, antimalarials, and biologics – were discussed, with particular emphasis on challenges such as adverse effects, complications, immunogenicity, and poor patient adherence. Although rituximab has demonstrated efficacy, its limitations have spurred interest in alternative therapy such as CAR T-cells. The evolution of CAR T-cell therapy from oncology to autoimmune applications was reviewed, focusing on targeting B cells, which play a central role in SLE pathogenesis. Clinical experiences were shared, showcasing cases where patients achieved serologic remission or marked improvement with minimal adverse events. Nevertheless, several unresolved issues remain, including optimal patient selection, timing of therapy, long-term efficacy and safety, and the high cost of treatment. The most common adverse events reported were mild to moderate cytokine release syndrome (CRS) and rare occurrences of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). CAR T-cell therapy, as presented, holds significant promise for inducing sustained remission or potentially curing SLE and related autoimmune diseases.

In another presentation, Dr. Marija Šćepović-Ljucović shared the experience with anifrolumab therapy at the SLE Referral Center in Zagreb. Between July 2023 and September 2024, 17 patients were treated, predominantly women (88%), with an average age of 42 years and a mean disease duration of 9 years prior to therapy initiation. Data on demographic characteristics, clinical manifestations, laboratory parameters, and adverse events were systematically analyzed. The most common clinical manifestations included cutaneous and mucosal lesions, articular and hematological involvement, and constitutional symptoms, while renal involvement and antiphospholipid syndrome were less frequent. The majority of patients were concurrently treated with glucocorticoids, antimalarials, azathioprine, mycophenolate mofetil, and methotrex-

tehničkih razlika u odabiru gena. Doc. dr. sc. Padjen također je predstavio ispitivanja koja pokazuju da razine IFNG-a mogu stratificirati pacijente prema fenotipu bolesti i predvidjeti terapijski odgovor, iako klinička korisnost IFNG-a još uvijek zahtijeva daljnje utvrđivanje valjanosti postupka. Bitno je istaknuti da je anifrolumab, monoklonsko antitijelo usmjereno na IFN receptor tipa I, pokazao značajnu učinkovitost u smanjenju razina IFNG-a u slučaju 80 – 90% pacijenata s visokim IFNG-om, što je pokazano u kliničkim ispitivanjima poput TULIP-2. No, rezidualna aktivnost IFN-a još je uvijek primjetna, a odnos između smanjenja IFNG-a i kliničkih ishoda i dalje se proučava. Predavanje je završilo naglašavanjem potencijalne uloge IFNG-a u stratifikaciji pacijenata i individualiziranom planiranju liječenja SLE-a, uz napomenu da je potrebno provesti standardiziranija longitudinalna istraživanja kako bi se u potpunosti utvrdila uloga IFNG-a u kliničkoj praksi.

Dr. Krešimir Rukavina održao je predavanje o primjeni CAR T-stanične terapije kao najnovijeg pristupa u liječenju SLE-a i drugih autoimunih bolesti. Raspravljalo se o trenutnoj standardnoj terapiji koji uključuju imunosupresive, glukokortikoide, antimalarike i biološke lijekove, s posebnim naglaskom na izazove poput neželjenih događaja, komplikacija, imunogenosti i lošeg pridržavanja uputa pacijenata. Iako se rituximab pokazao kao učinkovit lijek, njegova ograničenja potaknula su interes za alternativnu terapiju poput CAR T-stanične terapije. Prikazan je pregled razvoja CAR T-stanične terapije od onkologije do autoimunih primjena, s naglaskom na ciljanje B-stanica koje imaju središnju ulogu u patogenezi SLE-a. Podijeljena su klinička iskustva, prikazujući slučajeve u kojima su bolesnici postigli serološku remisiju bolesti ili značajno poboljšanje stanja uz minimalnu pojavu neželjenih događaja. Ipak, ostaje nekoliko neriješenih pitanja, uključujući optimalan odabir kandidata za liječenje, vrijeme terapije, dugoročnu učinkovitost i sigurnost te visoku cijenu liječenja. Najčešći prijavljeni neželjeni događaji uključivali su blagi do umjereni sindrom oslobađanja citokina (CRS) i rijetke pojave sindroma neurotoksičnosti povezanog s imunološkim efektorskim stanicama (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS). U prikazu CAR T-stanične terapije navedeno je da se čini obećavajućom u pogledu induciranja trajne remisije bolesti ili potencijalnog liječenja SLE-a i srodnih autoimunih bolesti.

U idućoj prezentaciji, dr. Marija Šćepović-Ljucović podijelila je iskustvo s terapijom anifrolumabom u Referentnom centru Ministarstva zdravstva RH za SLE u Zagrebu. Tijekom razdoblja od srpnja 2023. do rujna 2024. liječeno je 17 pacijenata, pretežno žena (88%), prosječne dobi od 42 godine i s prosječnim trajanjem bolesti od devet godina prije početka terapije. Sustavno su analizirani podatci o demografskim karakteristikama

ate. Out of 117 drug administrations, seven adverse events were reported, predominantly infectious complications such as pneumonia, bronchitis, and COVID-19. Therapy was discontinued in several cases due to inadequate efficacy or infectious complications. The most significant therapeutic benefits of anifrolumab were observed in the improvement of cutaneous, mucosal, and constitutional symptoms. Disease activity indices (SLEDAI 2K, SLE DAS, ECLAM, VAS) demonstrated a downward trend, indicating a favorable safety profile and supporting anifrolumab as a promising addition to the therapeutic arsenal for SLE.

Professor Miroslav Mayer concluded the symposium with a very interesting and insightful lecture on the use of ultrasound as a diagnostic tool in patients with SLE. Ultrasound has become an increasingly valuable tool in the assessment and management of SLE. In musculoskeletal involvement, ultrasound enables the detection of synovitis, tenosynovitis, and erosions, often revealing subclinical inflammation that may not be evident on physical examination. Compared to traditional radiography, ultrasound is more sensitive for early joint changes and allows for real-time dynamic assessment. In cardiac evaluation, echocardiography plays a critical role in identifying lupus-related cardiac manifestations, such as pericardial effusion, Libman-Sacks endocarditis, and myocardial involvement. Early detection of these complications significantly influences treatment decisions and long-term outcomes. Pleural involvement, often presenting as pleuritis or pleural effusion, is another common feature in SLE, and thoracic ultrasound provides a non-invasive, highly sensitive method to assess pleural pathology. It offers advantages over chest radiography, particularly in detecting small effusions and guiding thoracocentesis when needed. Ultrasound also aids in differentiating between active inflammatory processes and chronic fibrotic changes. Its portability, lack of ionizing radiation, and ability to be repeated as needed make ultrasound an ideal imaging modality in both outpatient and inpatient settings. Moreover, ultrasound can assist in monitoring treatment response and detecting early relapse in musculoskeletal and serosal disease. The growing use of point-of-care ultrasound (POCUS) further enhances its accessibility and utility in rheumatology practice. In conclusion, ultrasound represents an essential, versatile extension of the clinical examination in SLE, contributing to a more accurate and timely diagnosis, better disease monitoring, and improved patient care.

Following the insightful lectures, a discussion session was held, chaired by the panelists Professor Srđan Novak from Rijeka, Professor Jasminka Milas-Ahić from Osijek, and Professor Dijana Perković from Split. The Fourth Symposium marking World Lupus Day was met with great interest and participation, attract-

ma, kliničkim manifestacijama, laboratorijskim parametrima i neželjenim događajima. Najčešće kliničke manifestacije uključivale su kožne i mukozne lezije, zahvaćenost zglobova i hematološke bolesti te konstitucijske simptome, a zahvaćenost bubrega i antifosfolipidni sindrom bili su rjeđe pojave. Većina pacijenata istodobno je liječena glukokortikoidima, antimalaricima, azatioprinom, mikofenolat mofetilom i metotrekstatom. Od 117 primjena lijekova, prijavljeno je sedam neželjenih događaja, pretežno infektivnih komplikacija poput upale pluća, bronhitisa i bolesti COVID-19. Terapija je u nekoliko slučajeva prekinuta zbog nedovoljne učinkovitosti lijeka ili infektivnih komplikacija. Najznačajnije terapijske koristi anifrolumaba primijećene su u poboljšanju kožnih, mukoznih i konstitucijskih simptoma. Indeksi aktivnosti bolesti (SLEDAI 2K, SLE DAS, ECLAM, VAS) pokazali su silazni trend, što ukazuje na povoljan sigurnosni profil lijeka i ističe ulogu anifrolumaba kao obećavajućeg dodatka terapijskom arsenalu za liječenje SLE-a.

Prof. dr. sc. Miroslav Mayer zaključio je simpozij vrlo zanimljivim predavanjem o upotrebi ultrazvuka kao dijagnostičkog alata u liječenju pacijenata koji boluju od SLE-a. Ultrazvuk je postao sve cjenjeniji i korisniji alat u procjeni i liječenju afekcije zglobova u sklopu SLE-a. Kod zahvaćenosti muskuloskeletnog sustava ultrazvuk omogućuje otkrivanje sinovitisa, tenosinovitisa i erozija, pri čemu se često prepoznaje subklinička upala koja možda nije primjetna pri fizikalnom pregledu. U usporedbi s tradicionalnom radiografijom, ultrazvuk je osjetljiviji alat za prepoznavanje ranih promjena na zglobovima te omogućuje dinamičku procjenu u stvarnom vremenu. U pogledu kardiološke procjene, ehokardiografija ima ključnu ulogu u prepoznavanju srčanih manifestacija povezanih s lupusom, poput perikardijalnog izljeva, Libman-Sacksovog endokarditisa i zahvaćenosti miokarda. Rano otkrivanje ovih komplikacija značajno utječe na odluke o liječenju i dugoročne ishode. Zahvaćenost pleure, koja se često prezentira kao pleuritis ili pleuralni izljev, još je jedna česta prezentacija aktivnog SLE-a, a ultrazvuk pluća predstavlja neinvazivnu, vrlo osjetljivu metodu za procjenu patologije pleure. Ova metoda pruža razne prednosti u odnosu na radiografiju prsnog koša, posebno u otkrivanju malih izljeva i vođenju postupka torakocenteze u slučajevima u kojima je to potrebno. Ultrazvuk također pomaže u razlikovanju aktivnih upalnih procesa od kroničnih fibroznih promjena. Njegova prenosivost, odsutnost ionizirajućeg zračenja i mogućnost ponavljanja snimanja po potrebi čine ultrazvuk idealnom metodom snimanja i u ambulantnom i u bolničkom okruženju. Uz to, ultrazvuk može biti koristan u praćenju odgovora na liječenje i otkrivanju ranog relapsa mišićno-koštanih očitovanja i seroznih bolesti. Sve veća upotreba ultrasonografije na mjestu zbrinjavanja

ing rheumatologists as well as other medical specialists from all regions of Croatia. The symposium once again highlighted the importance of continuous education and collaboration among specialists in improving the care and outcomes for patients with SLE.

nja pacijenta (engl. *Point-of-Care Ultrasound*, POCUS) dodatno olakšava njegovu dostupnost i ističe njegovu korisnost u reumatološkoj praksi. Na kraju je bitno istaknuti da ultrazvuk predstavlja važan alat za proširenje metoda kliničkog pregleda u liječenju SLE-a, s ciljem postavljanja preciznije i pravovremene dijagnoze te u svrhu bolje kontroliranog praćenja bolesti i bolje skrbi za pacijente.

Nakon odličnih predavanja, održana je rasprava koju su vodili panelisti prof. dr. sc. Srđan Novak iz Rijeke, prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić iz Osijeka i prof. dr. sc. Dijana Perković iz Splita. Četvrti simpozij koji se održao povodom obilježavanja Svjetskog dana lupusa dočekan je s velikim zanimanjem te je privukao velik broj sudionika, ne samo reumatologe, već i druge specijaliste iz svih dijelova Hrvatske. Na simpoziju je još jednom istaknuta važnost kontinuirane edukacije i suradnje među specijalistima u svrhu poboljšanja skrbi i ishoda za bolesnike koji boluju od SLE.

doc. dr. sc. Marija Bakula