

“Επιτυχής αντιμετώπιση ενθεσίτιδας και
ψωριασικής ονυχίας με anti_TNF”

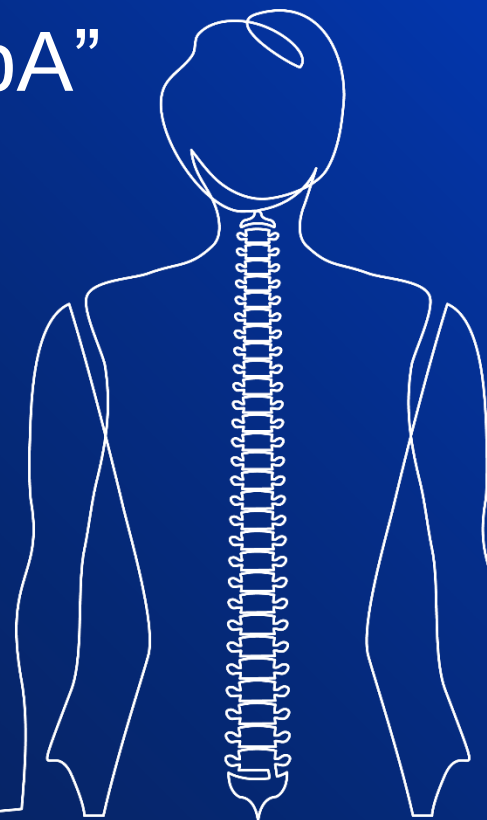
“Διαρροϊκό σύνδρομο σε ασθενή με AxSpA”

Προεδρείο

Δημητριος Δαούσης,
Αναπληρωτής Καθηγητής
Ρευματολογίας Πανεπιστημίου
Πατρών

Ομιλητής

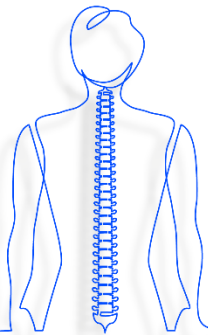
Νικόλαος Κούγκας,
Ρευματολόγος, Επιμελητής Β΄ΕΣΥ,
Δ΄ Παν. Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη



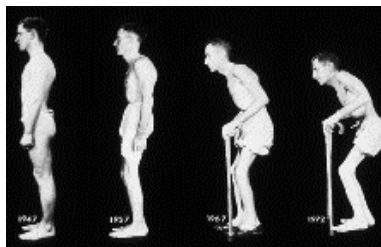
The event is sponsored by **abbvie**

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρία abbvie για αυτή την εισήγηση



Η ΣΠΑ συσχετίζεται με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις/ σημεία εκδήλωσης



Αξονική εκδήλωση

- 100% in AS
- 50% in PsA¹



Περιφερική αρθρίτιδα

- 100% in PsA



Δακτυλίτιδα

- 6% in AS²
- 16–49% in PsA³



Ενθεσίτιδα

- 29% in AS²
- 35–54% in PsA^{3,4}



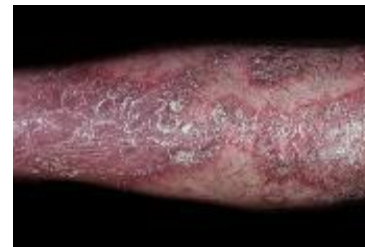
ΙΦΝΕ

- 5–10% in AS^{2,5}
- 16% in PsA⁶



Ραγοειδίτιδα

- 20–30% in AS^{2,5}
- 25% in PsA⁷



Ψωρίαση^a

- 10–25% in AS^{2,5}
- 70–85% in PsA^{8,a}



Ψωριασική ονυχία

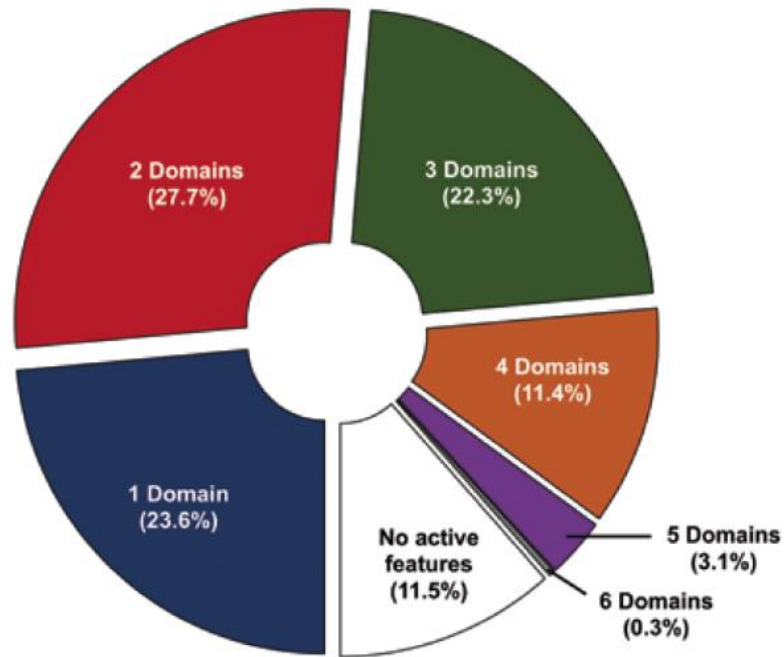
- 20–80% in PsA^{8,9}

^a36% with body surface area >3%¹⁰
AS, ankylosing spondylitis

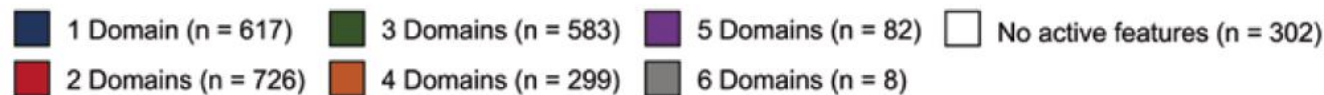
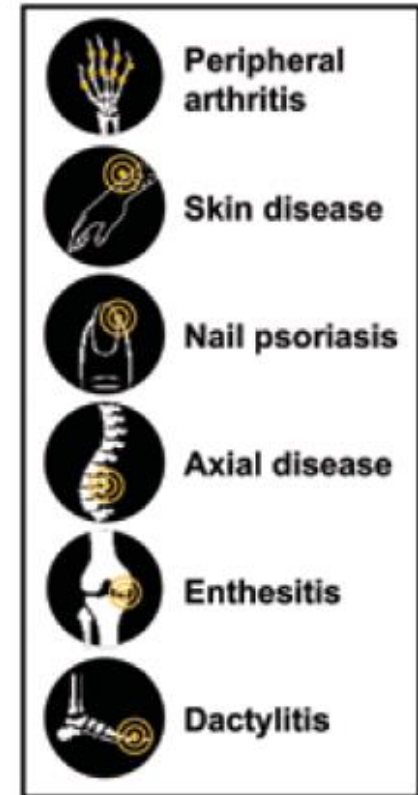
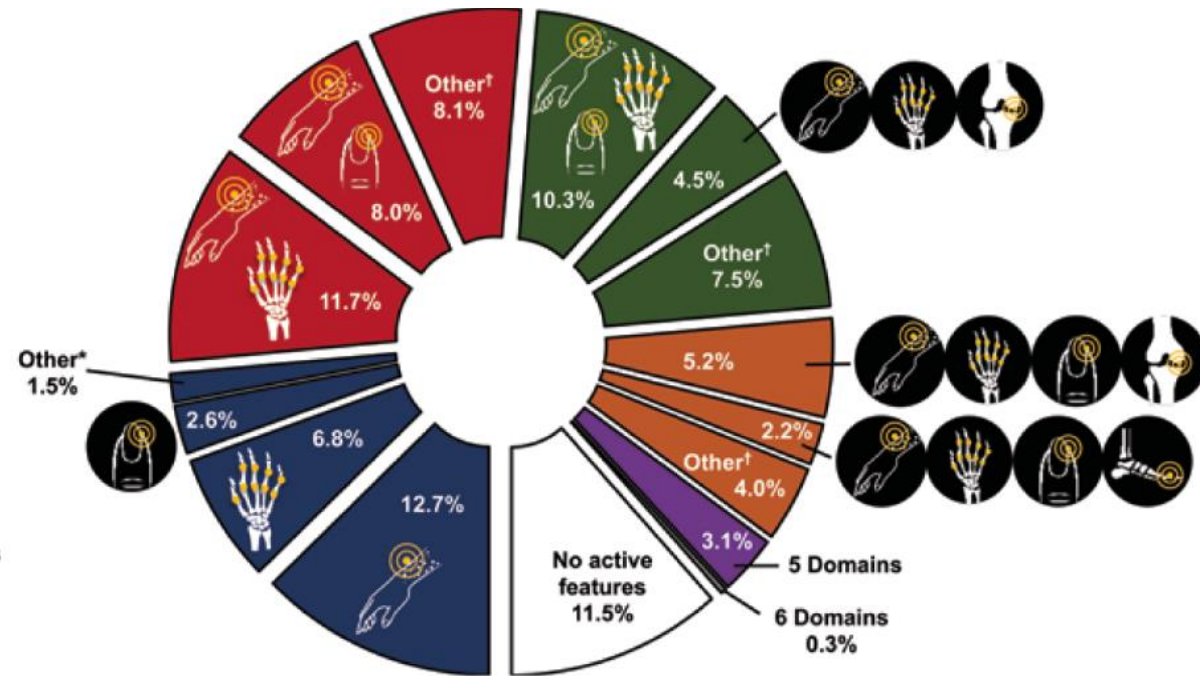
1. Baraliakos X, et al. Clin Exp Rheumatol 2015;33(Suppl. 93):S31–5; 2. de Winter JJ, et al. Arthritis Res Ther 2018;18:196;
3. Kaeley GS, et al. Semin Arthritis Rheum 2018;48:263–73; 4. Polachek A, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1685–91;
5. El Maghraoui A. Eur J Intern Med 2011;22:554–60; 6. Peluso R, et al. Clin Rheumatol 2015;34:745–53;
7. Zeboulon N, et al. Ann Rheum Dis 2008;67:955–9; 8. Orbai AM, et al. J Rheumatol 2017;44:1522–8;
9. Sobolewski P, et al. Reumatologia 2017;55:131–5; 10. Mease PJ, et al. Arthritis Care Res 2017;69:1692–9

Corrona registry: Επίδραση των κλινικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με Ψωριασική αρθρίτιδα/Σπονδυλοαρθρίτιδα

All patients with PsA (N = 2617)



All patients with PsA (N = 2617)



Ασθενής με ΨΑ και επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις

Ο ασθενής



- Άνδρας 28 ετών, καπνιστής 10 p/y
- Ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό
- Από έτους εμφάνιση βλαβών στα νύχια των χεριών, χωρίς άλλα ενοχλήματα
- Τοπική αντιμυκητιασική αγωγή αρχικά και από του στόματος στη συνέχεια χωρίς βελτίωση
- Review της διάγνωσης λόγω και της εμφάνισης αρθραλγιών
- Πιθανή ψωριασική ονυχία και παραπομπή σε ρευματολόγο

Κλινική εξέταση



- Ψωριασική ονυχία σε όλα τα δάχτυλα των χεριών
- Ήπια αρθρίτιδα σε 2^η -3^η DIP δεξιά και 3^η αριστερά
- Πρωινή δυσκαμψία > 30 λεπτά
- Χωρίς άλλα αξιόλογα ευρήματα
- CRP x 1.5 , LFT's x 2
- Διάγνωση ψωριασικής αρθρίτιδας
- DAPSA 14,75 (μέτρια ενεργότητα νόσου)

Πορεία νόσου



- Εφάπαξ ενδομυϊκά κορτικοστεροειδή και έναρξη αγωγής με apremilast 30 mg BID
- 3 μήνες αργότερα μερική ανταπόκριση στην ονυχία αλλά και στην αρθρίτιδα
- Συνεννόηση με δερματολόγο και πλάνο για αλλαγή θεραπείας μετά από εργαστηριακό έλεγχο
- Έκτακτη επίσκεψη στο ΤΕΠ λόγω άλγους ΑΡ άκρου ποδός

Ιστορικό



- Έντονη ενθεσοπάθεια AP αχιλλείου τένοντα
- Ονυχία χεριών, ολιγοαρθρίτιδα DIP σε έξαρση
- CRP x 4, TKE 70, 13.500 WBC κ.κ.χ
- Ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και στη συνέχεια από του στόματος με σταδιακή μείωση
- Έναρξη Adalimumab 40 mg/14 ημέρες
- Γρήγορη ανταπόκριση τόσο στην ενθεσοπάθεια και την αρθρίτιδα όσο και στην ονυχία
- 6 μήνες αργότερα σε κλινική και εργαστηριακή ύφεση

Κατευθυντήριες Οδηγίες ΨΑ: Επιλογή θεραπείας βάσει τομέων που εμπλέκονται

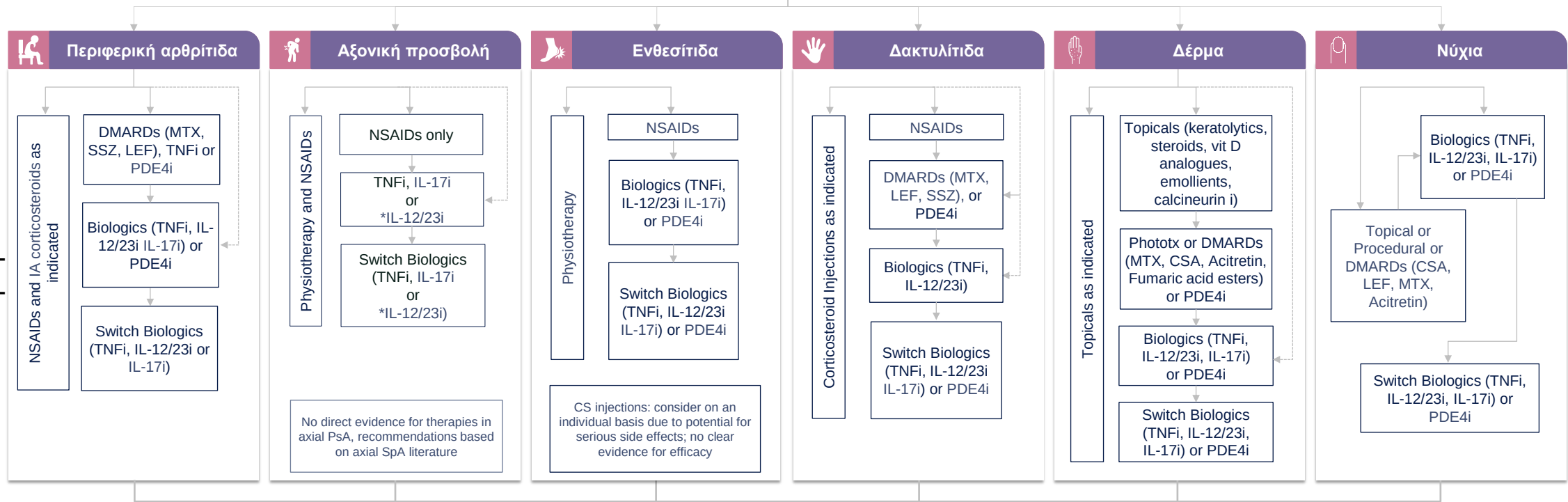


- Στις κατευθυντήριες οδηγίες GRAPPA για την ΨΑ, συνιστώνται θεραπείες με βάση τους τομείς της νόσου¹
- Οι οδηγίες EULAR και ACR / NPF παρέχουν πιο γενικές συστάσεις, αλλά προσδιορίζουν τις προτεινόμενες θεραπείες για ασθενείς με συγκεκριμένους τομείς: δέρμα, ενθεσίτιδα, αξονική, IBD^{2,3}

Συστάσεις θεραπείας GRAPPA

Αξιολόγηση της δραστηριότητας, της
επίπτωσης και των προγνωστικών
παράγοντων

Ποιοι τομείς εμπλέκονται;



Εξετάστε την προηγούμενη θεραπεία, την επιλογή του ασθενούς, τη συμμετοχή άλλων ασθενειών και τις συννοσηρότητες. Η επιλογή της θεραπείας πρέπει να αφορά όσο το δυνατόν περισσότερους τομείς

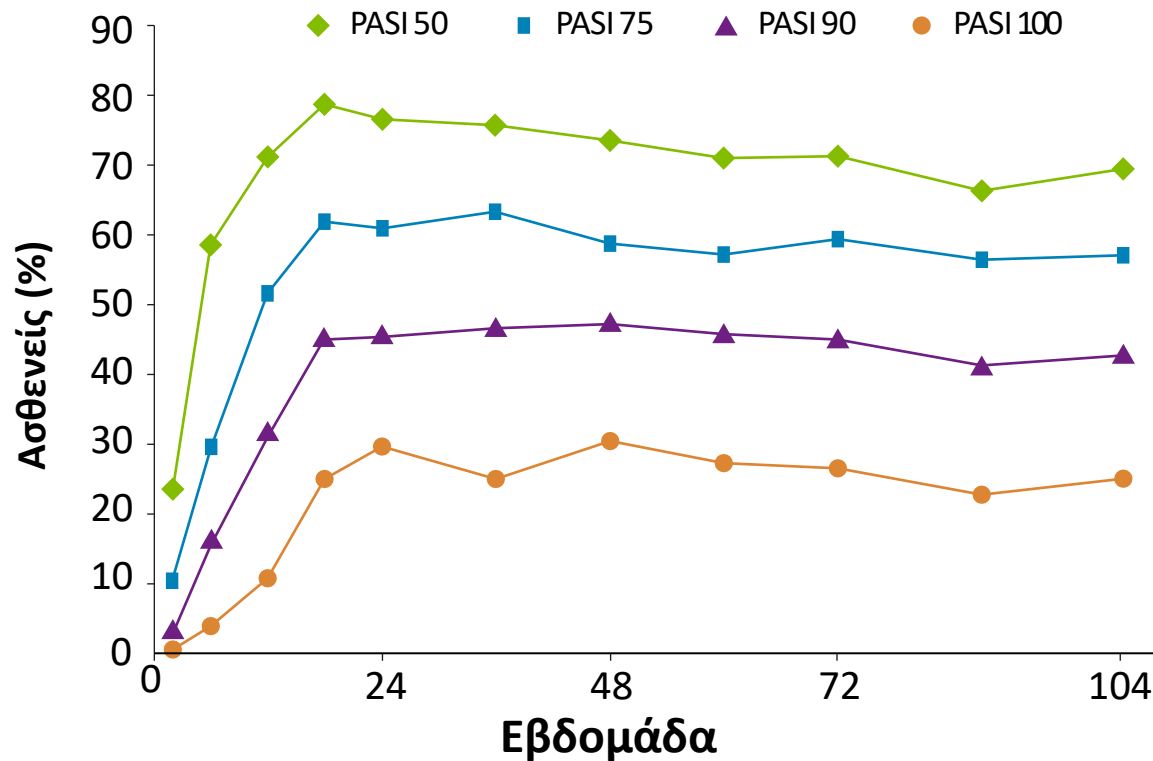
Θεραπεία, επανεκτίμηση περιοδικά και τροποποίηση της θεραπεία όπως απαιτείται



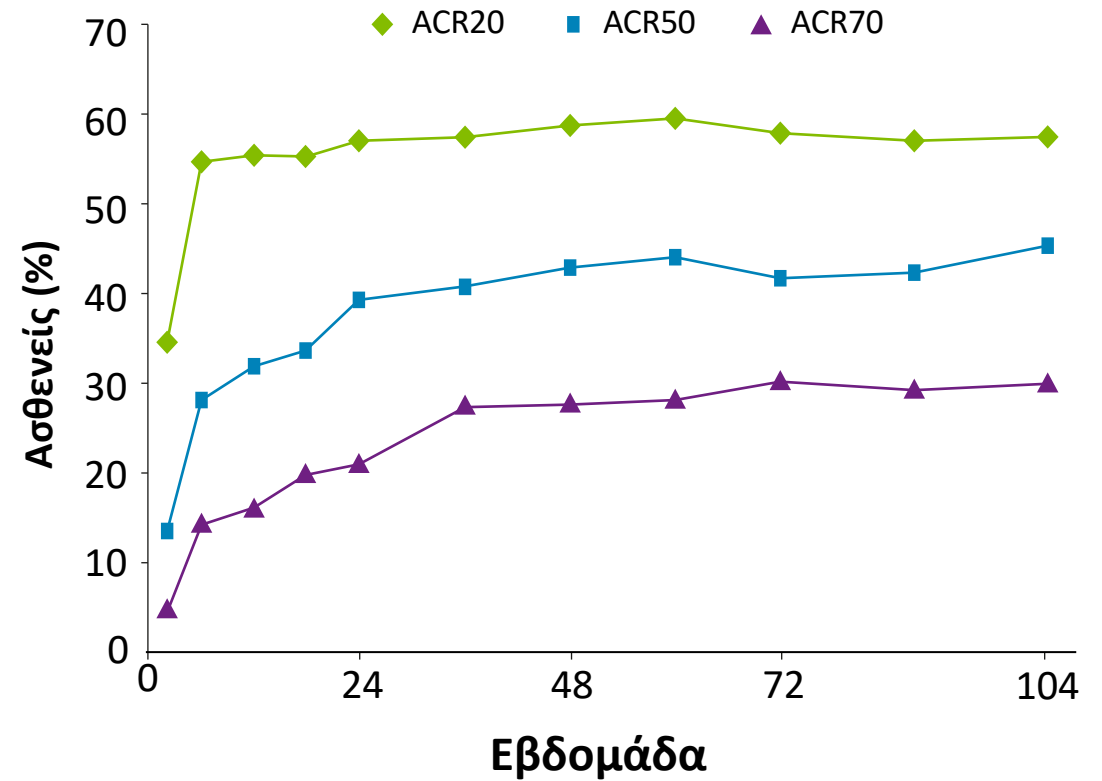
ΑΔΕΡΤ: Μακροχρόνια θεραπεία με Adalimumab

Βελτίωση στο δέρμα και στις αρθρώσεις

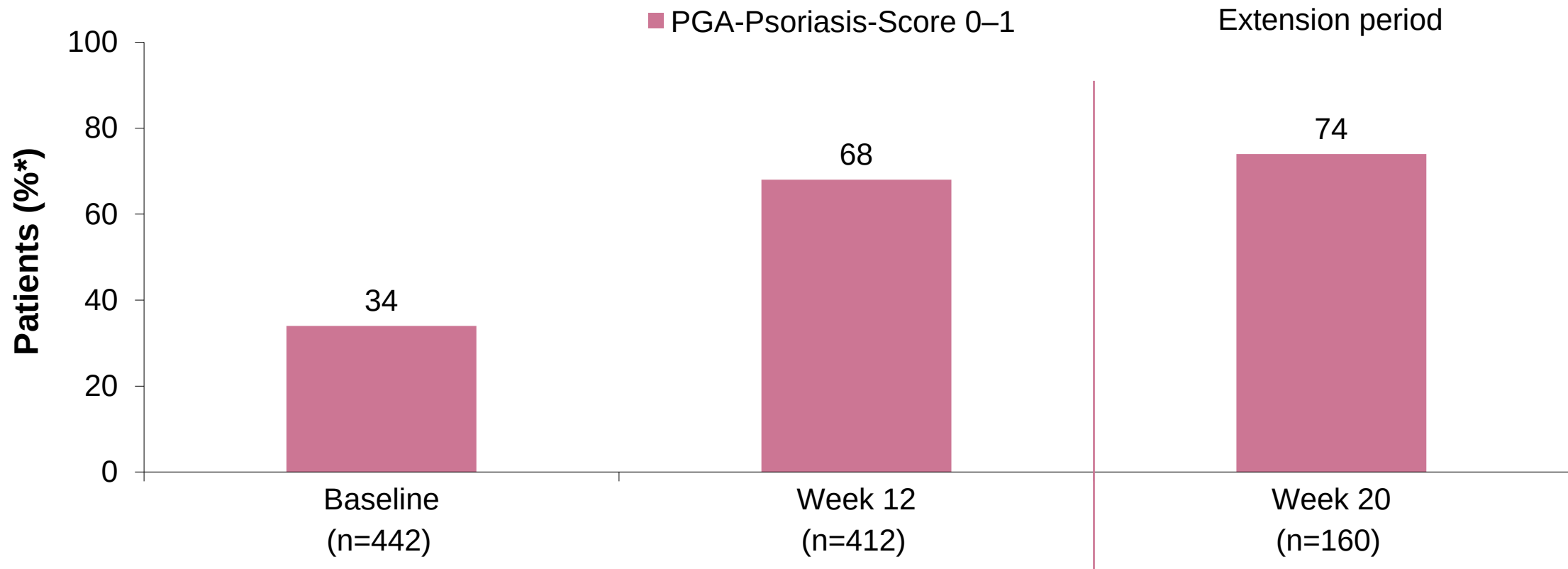
Δέρμα



Αρθρώσεις



STEREO: Σχεδόν Καθαρό/Καθαρό δέρμα (PGA 0/1) έως την εβδομάδα 20

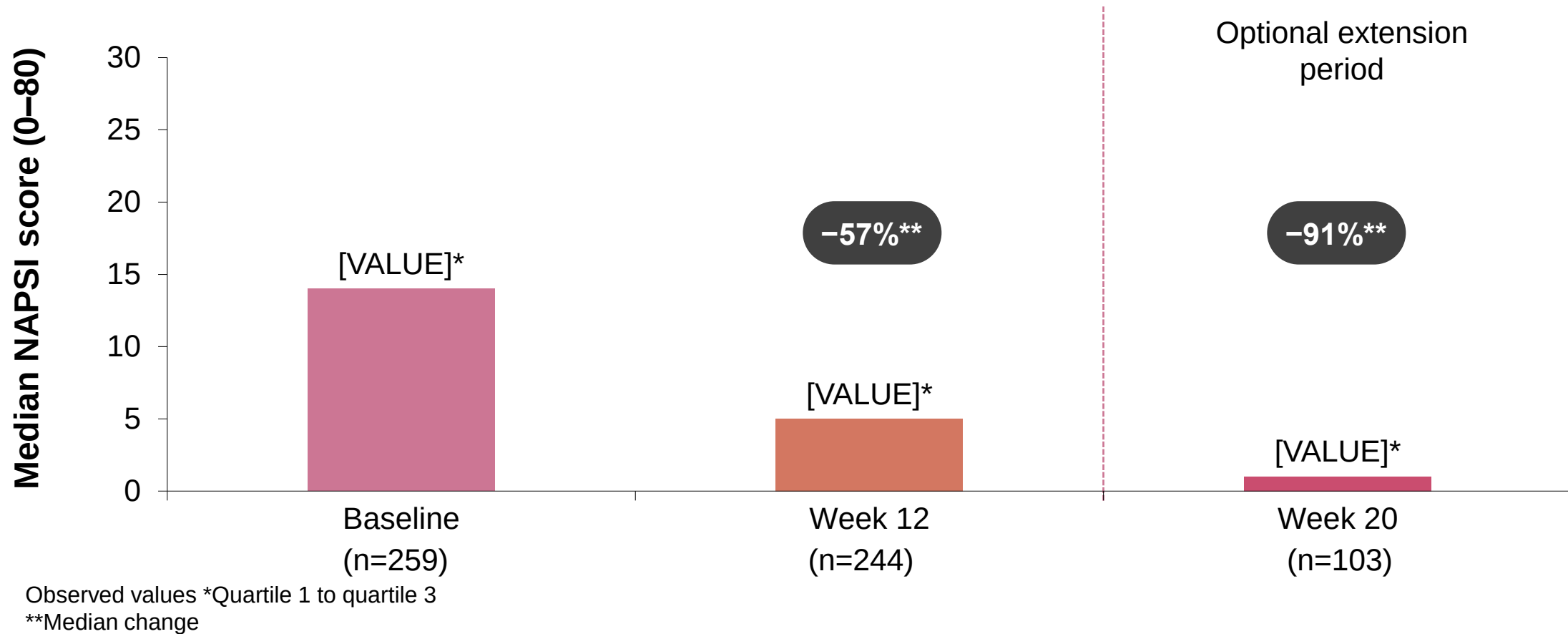


40 mg Adalimumab eow, *observed values

van den Bosch F, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:394–399

PGA; Physicians global assessment

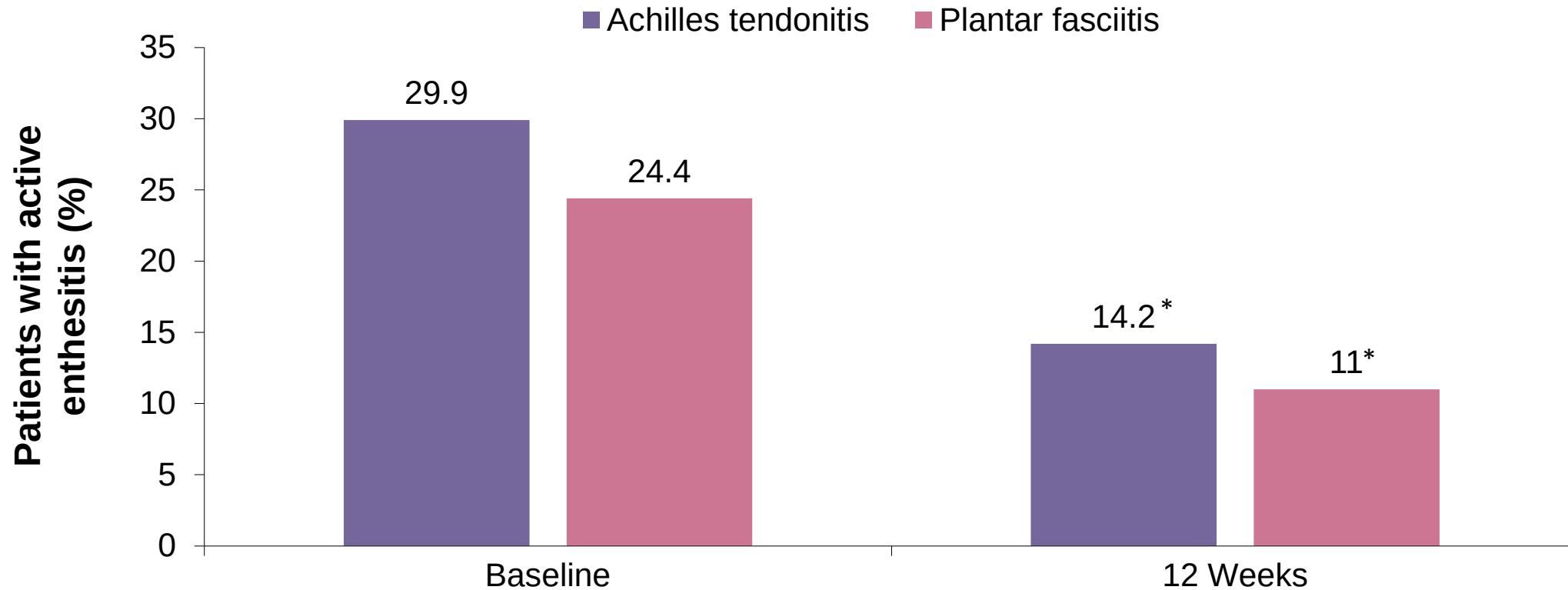
STEREO: NAPSI scores κατά την έναρξη και τις εβδομάδες 12 και 20



van den Bosch F, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:394-399

NAPSI; Nail Psoriasis Severity Index

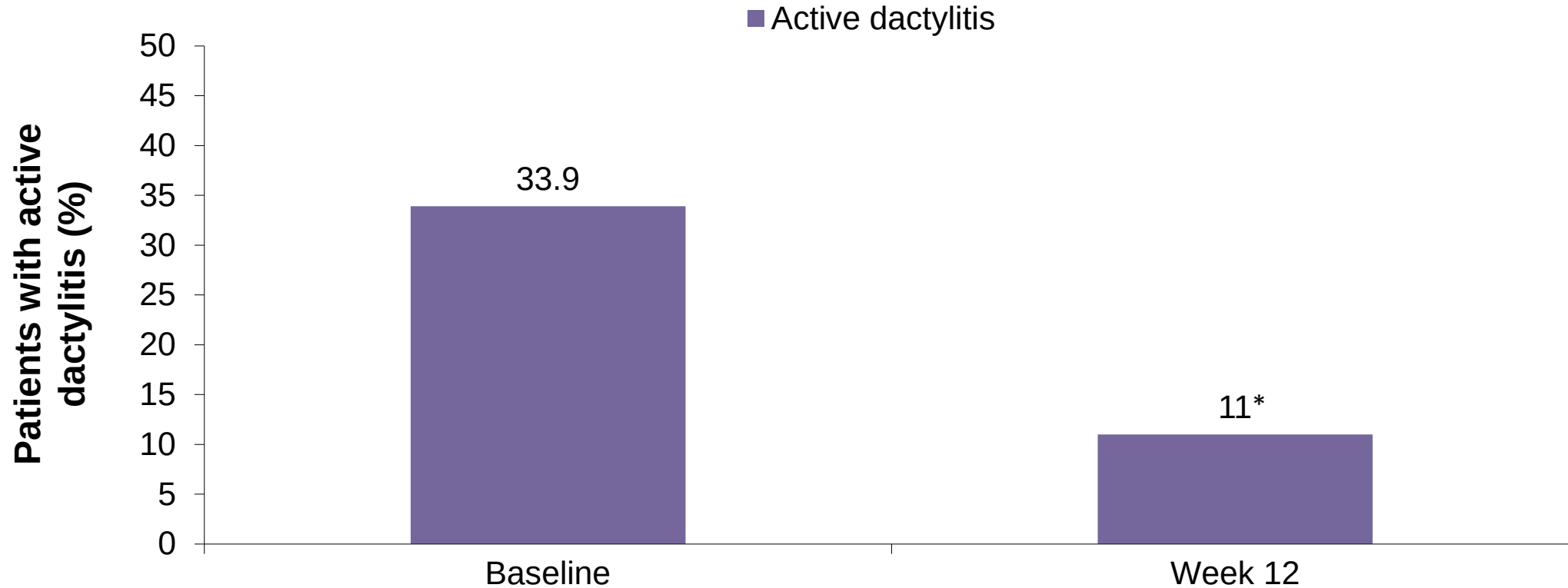
ACCLAIM: Σημαντική βελτίωση στον πληθυσμό των ασθενών με ενθεσίτιδα υπό θεραπεία με adalimumab



*p<0.005 vs. baseline; n=127
All data are observed

Gladman D, et al. *J Rheumatol* 2010;37:1898–1906

ACCLAIM: Σημαντική μείωση του ποσοστού των ασθενών με ενεργό δακτυλίτιδα υπό θεραπεία με adalimumab



*p<0.001 vs. baseline; n=127
All data are observed

Gladman D, et al. *J Rheumatol* 2010;37;1898–1906

Ασθενής με ΑΣ

Ο ασθενής



- Άνδρας 31 ετών με διάγνωση AxSpA από 5 ετίας υπό αγωγή με Etanercept και αναφερόμενη καλή ανταπόκριση
- Διακοπή της αγωγής λόγω επιδιδυμίτιδας για την οποία χρειάστηκε νοσηλεία
- Σταδιακή εμφάνιση διαρροϊκών κενώσεων και λίγες εβδομάδες αργότερα περιεδρικό απόστημα
- Παραπομπή σε ρευματολόγο

Κλινική εξέταση

- Ενθεσοπάθεια δεξιού αχίλλειου τένοντα
- Αρθρίτιδα γονάτων
- Χωρίς ιδιαίτερα ενοχλήματα από τον αξονικό σκελετό
- Χωρίς εξανθήματα και χωρίς συμπτώματα από τους οφθαλμούς
- BASDAI 5,2 και BASFI 4,0
- Έντονο φλεγμονώδες εργαστηριακό σύνδρομο

Ιστορικό



- Χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μετριες δόσεις
- Παραπομπή σε γαστρεντερολόγο
- Κολονοσκόπηση: ειλεοκολίτιδα με μικρα και μεγάλα έλκη ενδεικτικά ν.Crohn
- Βιοψίες:επιβεβαίωση της ενδοσκοπικής εικόνας
- Συνέχιση των συμπτωμάτων από το πεπτικό καθώς και τις αρθρώσεις παρά τα στεροειδή
- Μαγνήτική περίνεου:περιεδρικό συρίγγιο

Ιστορικό



- Έναρξη Adalimumab με δοσολογικό σχήμα IBD και χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών
- 4 μήνες αργότερα καλή αλλά όχι πλήρη κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση
- Προσθήκη sc μεθοτρεξάτης αλλά διακοπή της μετά από 2 μήνες λόγω ηπατοτοξικότητας
- Αλλαγή της σε σουλφασαλαζίνη 3 gr/ημέρα και σταδιακή διακοπή των κορτικοστεροειδών
- Σε LDA (ASDAS 2,0) τόσο από την ΑΣ όσο και από το IBD μετά από 3 μήνες
- Στην ίδια κατάσταση έκτοτε και μέχρι και σήμερα, 3 έτη αργότερα παρά τη μείωση της σουλφασαλαζίνης σε 2 gr/ημέρα

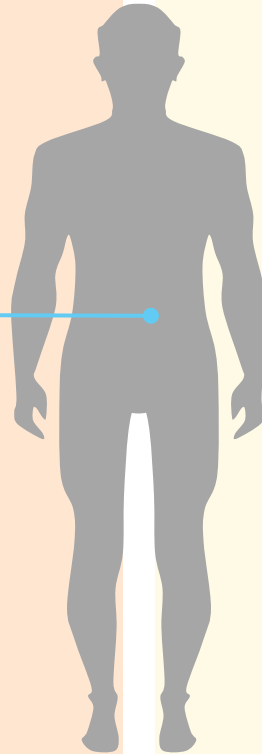
Οι ασθενείς με ΣΠΑ μπορεί να έχουν υποκλινικά συμπτώματα ΙΦΝΕ

Ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία

5–10%¹

IBD

This includes patients with clinically diagnosed Crohn's disease or ulcerative colitis



Ασθενείς με υπο-κλινικά συμπτώματα

Up to **50–60%** have microscopic lesions detected by histology^{1,2}

25–49% have subclinical gut inflammation revealed by ileocolonoscopy¹

IBD is not associated with disease duration and may be present before AS onset or diagnosis³

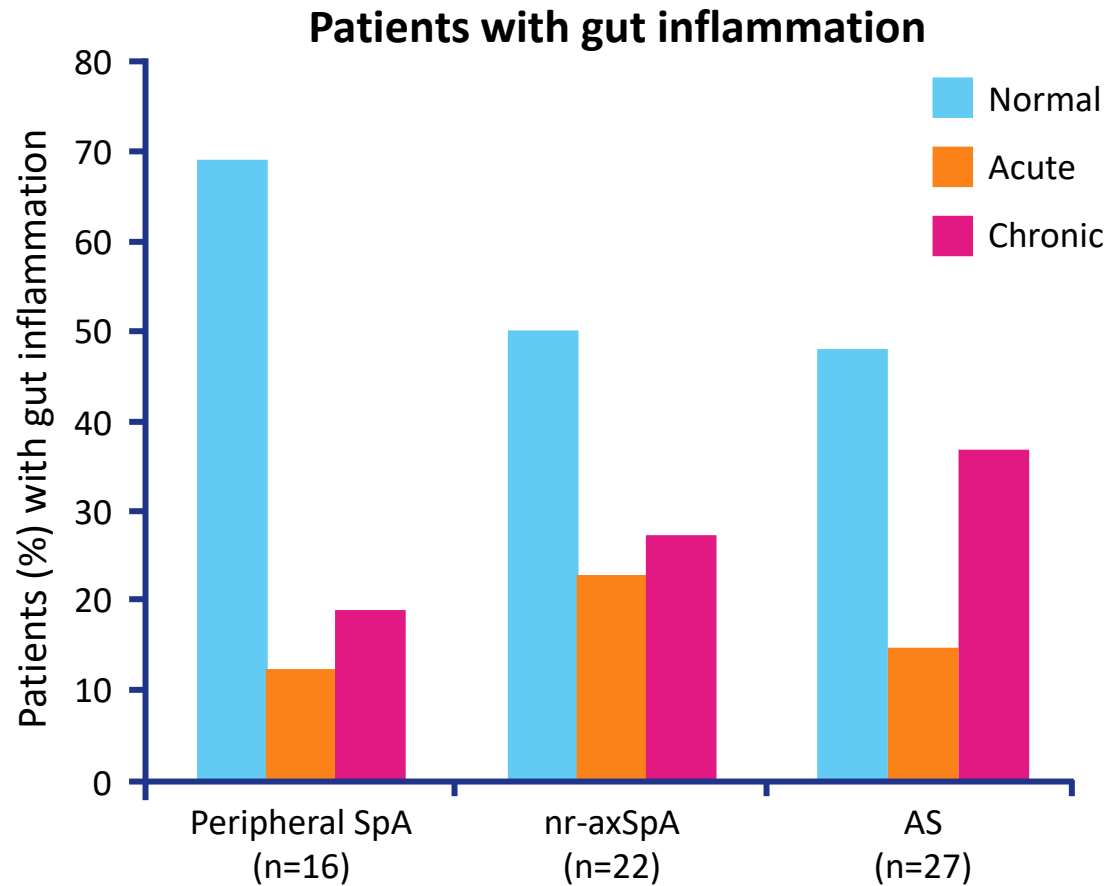
6.5% των ασθενών με ΑΣ χωρίς συμπτώματα ΙΦΝΕ τελικά αναπτύσσουν ΙΦΝΕ μετά από παρακολούθηση 2–9 έτη²

1. El Maghraoui A. Eur J Intern Med 2011;22:554–60;

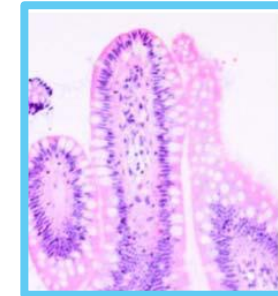
2. Rudwaleit M, Baeten D. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:451–471;

3. Stolwijk C, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:65–73

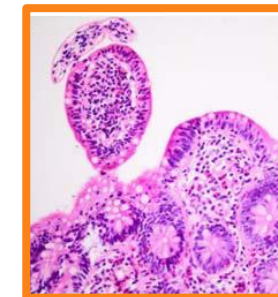
Υπο-κλινική φλεγμονή εντέρου στη ΣΠΑ



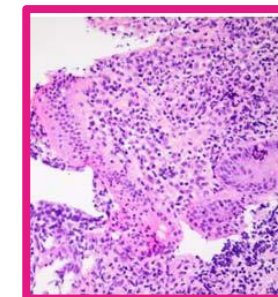
46.2% των ασθενών με SpA εμφάνισαν μικροσκοπική εντερική φλεγμονή



Φυσιολογική ιστολογική εικόνα

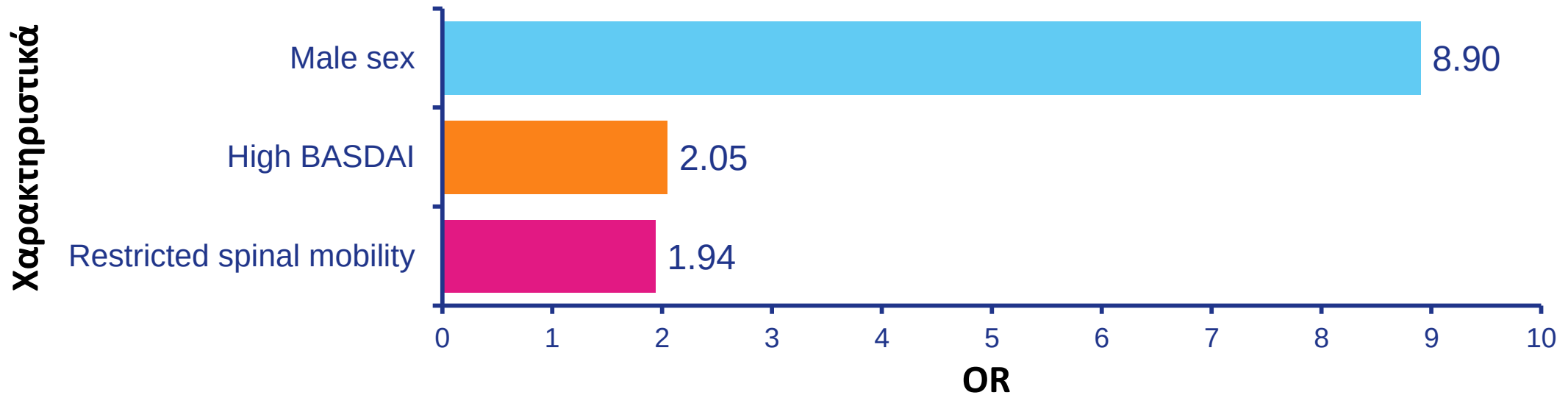


Οξεία φλεγμονή



Χρόνια φλεγμονή

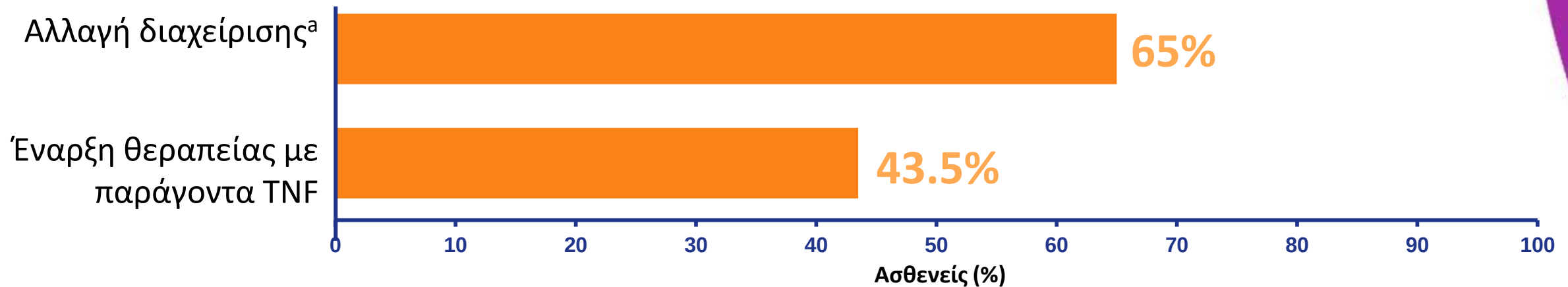
Επιπολασμός μικροσκοπικής φλεγμονής του εντέρου



- **Δεν βρέθηκε συσχέτιση με το γονίδιο HLA-B27** , την παρουσία περιφερικής αρθρίτιδας, ενθεσίτιδας, ραγοειδίτιδας, ψωρίασης, λήψης ΜΣΑΦ και οικογενειακού ιστορικού
- Η επίπτωση φλεγμονής του εντέρου σε μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη ΑΣ και ακτινολογικά επιβεβαιωμένη ΑΣ φαίνονται συγκρίσιμες

Στοχεύοντας την εντερική φλεγμονή στις ΣΠΑ

- Στη μελέτη SpACE Capsule (n=64), CE αποκαλύφθηκε μικροσκοπική φλεγμονή του εντέρου συμβατή με νόσο του Crohn στο **42.2%** των ασθενών με ΣΠΑ¹
- στους ασθενείς αυτούς:



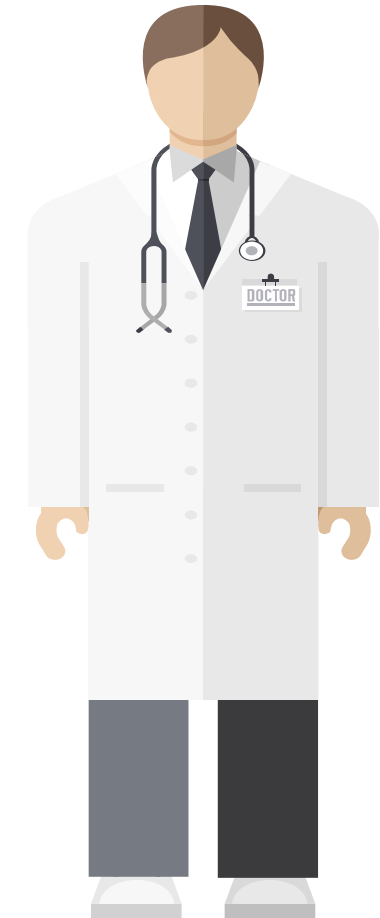
Τα TNFi μονοκλωνικά αντισώματα έχουν αποδείξει ότι επάγουν και διατηρούν την ύφεση των ΙΦΝΕ, ενώ παράλληλα θεραπεύουν την ΣΠΑ^{3,4,b}

^aExcluding cessation of NSAIDs alone. ^bAdalimumab is approved for the treatment of AS, UC, and adult and pediatric Crohn's disease. CE, capsule endoscopy; UC, ulcerative colitis

1. Kopylov U, et al. J Rheumatol 2018;45:498–505; 2. Varkas G, et al. Arthritis Rheumatol 2018 [Epub ahead of print]; 3. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:978–91; 4. Ward MM, et al. Arthritis Rheumatol 2016;68:282–98

Διαγνωστικά στοιχεία προς περαιτέρω διερεύνηση από το Ρευματολόγο

- Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ
- Κλινικά συμπτώματα:
 - Χρόνια διάρροια
 - Χρόνιο κοιλιακό άλγος
 - Αιμορραγία ορθού
 - Απώλεια βάρους
 - Επίμονος πυρετός
- Ιστορικό ή παρόν περιεδρικό συρίγγιο / απόστημα
- Αναιμία



Θεραπευτικές επιλογές με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης για τη θεραπεία ενός ευρέος φάσματος IMiDs

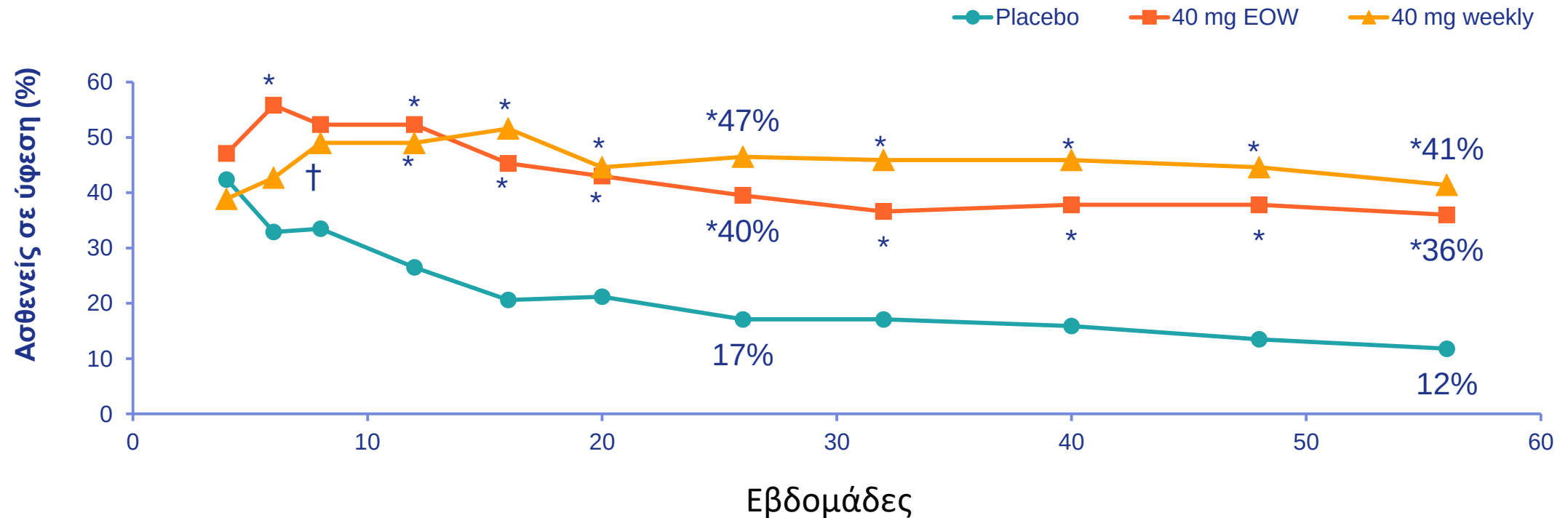
	Therapeutic agent ^a							
Target:	TNF					IL-17		IL-12/-23
Disease	Adalimumab ¹	Infliximab ²	Etanercept ³	Certolizumab ⁴	Golimumab ⁵	Secukinumab ⁶	Ixekizumab ⁷	Ustekinumab ⁸
nr-axSpA	+	-	+	+	+	+	+	-
AS	+	+	+	+	+	+	+	-
PsA	+	+	+	+	+	+	+	+
PsO	+	+	+	-	-	+	+	+
Uveitis	+	-	-	-	-	-	-	-
CD	+	+	-	-	-	-	-	+
UC	+	+	-	-	+	-	-	+

 Approved indication
  Not an approved indication

1. Adalimumab SmPC May 2021; 2. Infliximab SmPC Nov 2020;
 3. Etanercept SmPC March 2021; 4. Certolizumab SmPC April 2021;
 5. Golimumab SmPC Nov 2020; 6. Secukinumab SmPC March 2021; 7.
 Ixekizumab SmPC Feb 2021; 8. Ustekinumab SmPC May 2021

^aApproval of originator biologics for adult population

CHARM: Κλινική ύφεση σε ασθενείς με νόσο του Crohn και θεραπεία με adalimumab

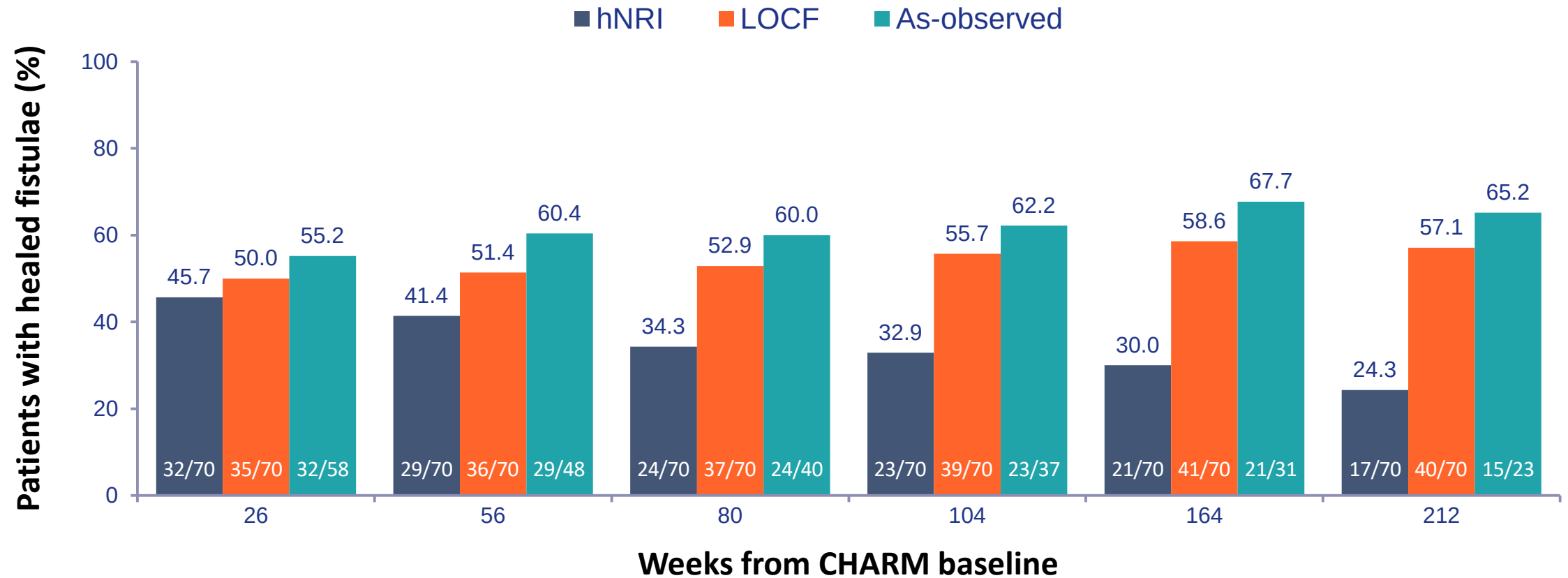


Η διαφορά στα ποσοστά ύφεσης παρατηρήθηκε από την εβδομάδα 6 και διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 56

NRI (Non-responder Imputation) * $p < 0.00$; † $p = 0.005$, 40 mg EOW and 40 mg EW vs placebo.
Colombel JF, et al. *Gastroenterol.* 2007;132(1):52–65

CHARM: 4-ετή δεδομένα επούλωσης συριγγίων σε ασθενείς με νόσο του Crohn υπό θεραπεία με adalimumab

Fistula healing over time in patients with fistulas at baseline (ITT, n=70)



hNRI: all patients randomized to ADA eow

Panaccione R, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1236–47.

Συμπεράσματα

- Σπονδυλοαρθρίτιδες: ετερογενής ομάδα συγγενών νοσημάτων με κοινά κλινικά χαρακτηριστικά
- Κλινικές εκδηλώσεις από πολλά συστήματα σε διάφορα χρονικά διαστήματα
- Καλή κλινική εξέταση και προσεκτική λήψη ιστορικού
- Επιλογή της κατάλληλης θεραπείας ανάλογα με την κλινική εικόνα
- Απαραίτητη και η συνεργασία μεταξύ των ειδικοτήτων για την επίτευξη της βέλτιστης φροντίδας του ασθενούς