

Δείκτης μάζας σώματος στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα:

Πώς επηρεάζει τις θεραπευτικές μας αποφάσεις;

Φάνης Π. Καράγεωργας

Ρευματολόγος

Περίγραμμα Ομιλίας

1. BMI: Proof of concept - Πώς ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζει:
 - α. Φλεγμονή
 - β. Ενεργότητα νόσου
 - γ. Θεραπευτική ανταπόκριση
 - δ. Πιθανές παρενέργειες
2. Data on Infliximab and BMI
3. Συμπεράσματα

Περίγραμμα Ομιλίας

1. **BMI: Proof of concept** - Πώς ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζει:

α. Φλεγμονή

β. Ενεργότητα νόσου

γ. Θεραπευτική ανταπόκριση

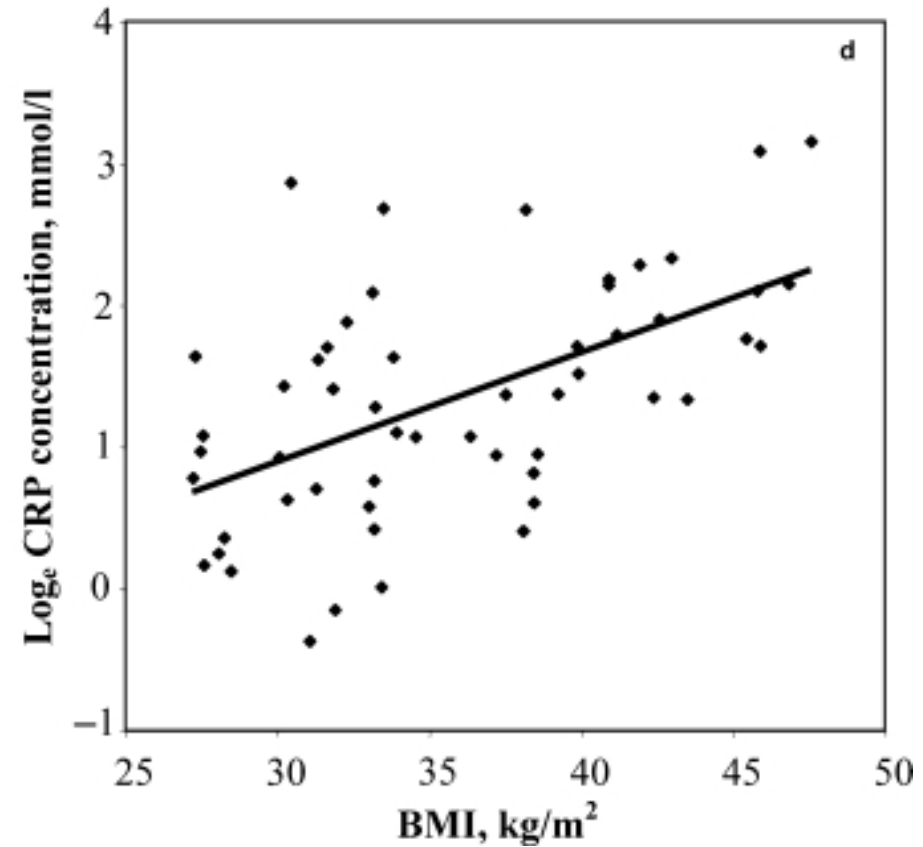
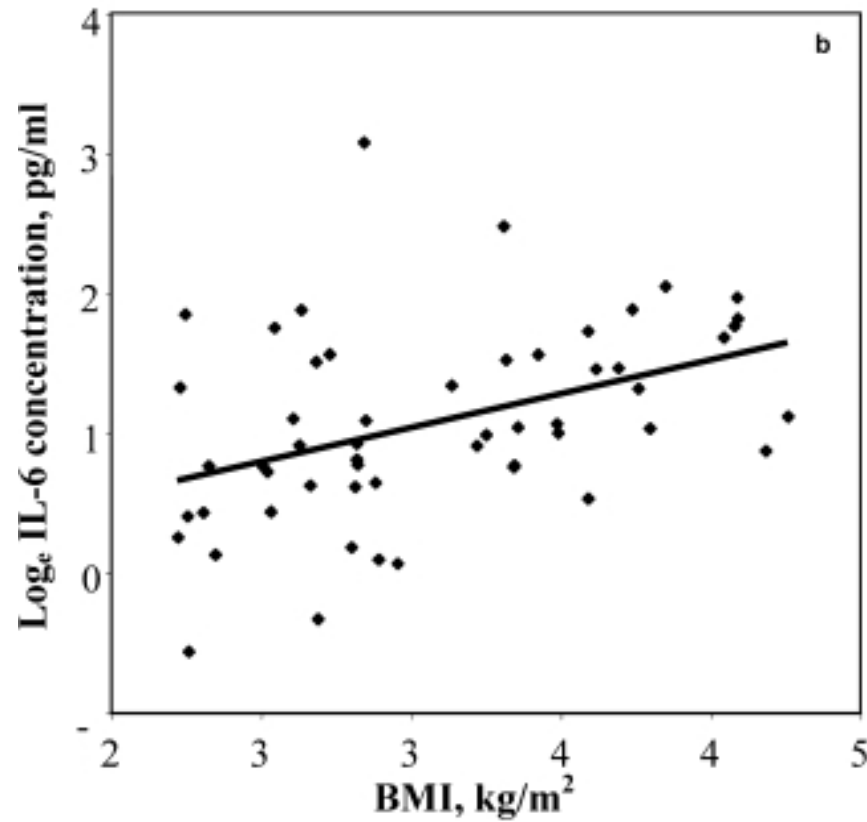
δ. Πιθανές παρενέργειες

2. Data on Infliximab and BMI

3. Συμπεράσματα

1α. Proof of Concept: BMI και Φλεγμονή

BMI και φλεγμονώδεις δείκτες στο γενικό πληθυσμό



1α. Proof of Concept: BMI και Φλεγμονή

Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study

- **Σκοπός:** Συσχέτιση ΒΣ (Υπέρβαρος ή Παχύσαρκος) και εκδήλωσης RA σε 2 μεγάλες προοπτικές μελέτες
- **Μέθοδοι:** 109,896 women στην NHS και 108,727 στην NHSII
 - WHO κατηγορίες: Φυσιολογικό BMI, Υπέρβαροι και Παχύσαρκοι (18.5-< 25, 25.0-<30, ≥ 30.0 kg/m²)
 - Υπολογισμός hazard ratios (HRs) για RA και ορολογικούς υποτύπους και εκδήλωση RA στα 55 έτη ή νωρίτερα.
- **Αποτελέσματα:**
 - Κίνδυνος εκδήλωσης RA:
 - Trend αυξημένου κινδύνου για RA σε υπέρβαρους και παχύσαρκους [HR (95% CI): 1.37 (0.95, 1.98) and 1.37 (0.91, 2.09), p for trend=0.068].
 - Ηλικία εκδήλωσης RA ≤ 55 έτη HR = 1.45(1.03, 2.03) για υπέρβαρους και 1.65(1.34, 2.05) για παχύσαρκους (p trend <0.001)].
 - 10 συναπτά έτη παχυσαρκίας $\rightarrow$ 37% αυξημένο κίνδυνο για RA σε μικρές ηλικίες
- **Συμπέρασμα:** Αυξημένος κίνδυνος για RA σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες ειδικά σε μικρότερες ηλικίες

1α. Proof of Concept: BMI και Φλεγμονή

13 Studies -
400,609
participants and
13,562 RA cases

Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis A Meta-Analysis of Observational Studies

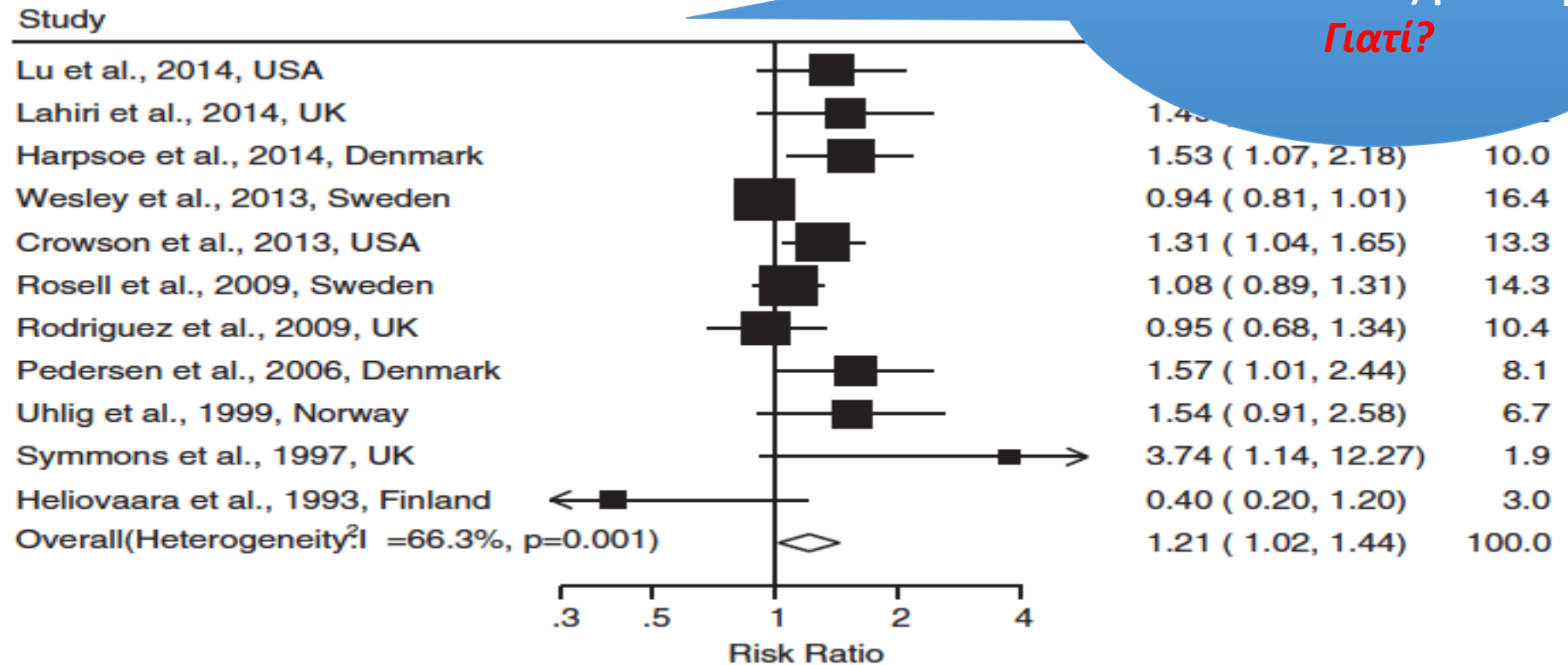


FIGURE 2. Adjusted relative risks of rheumatoid arthritis for obesity compared to normal weight.

Subgroup analyses (obese pts):

1. Positive association between BMI and RA risk only in **women** with an RR of 1.26 (95% CI:1.12–1.40)
2. Increased risk of RA in **seronegative** subgroup with an RR of 1.47 (95% CI: 1.11–1.96)

1α. Proof of Concept: BMI και Φλεγμονή

Obesity in rheumatoid arthritis – Ρόλος των αντιποκινών?

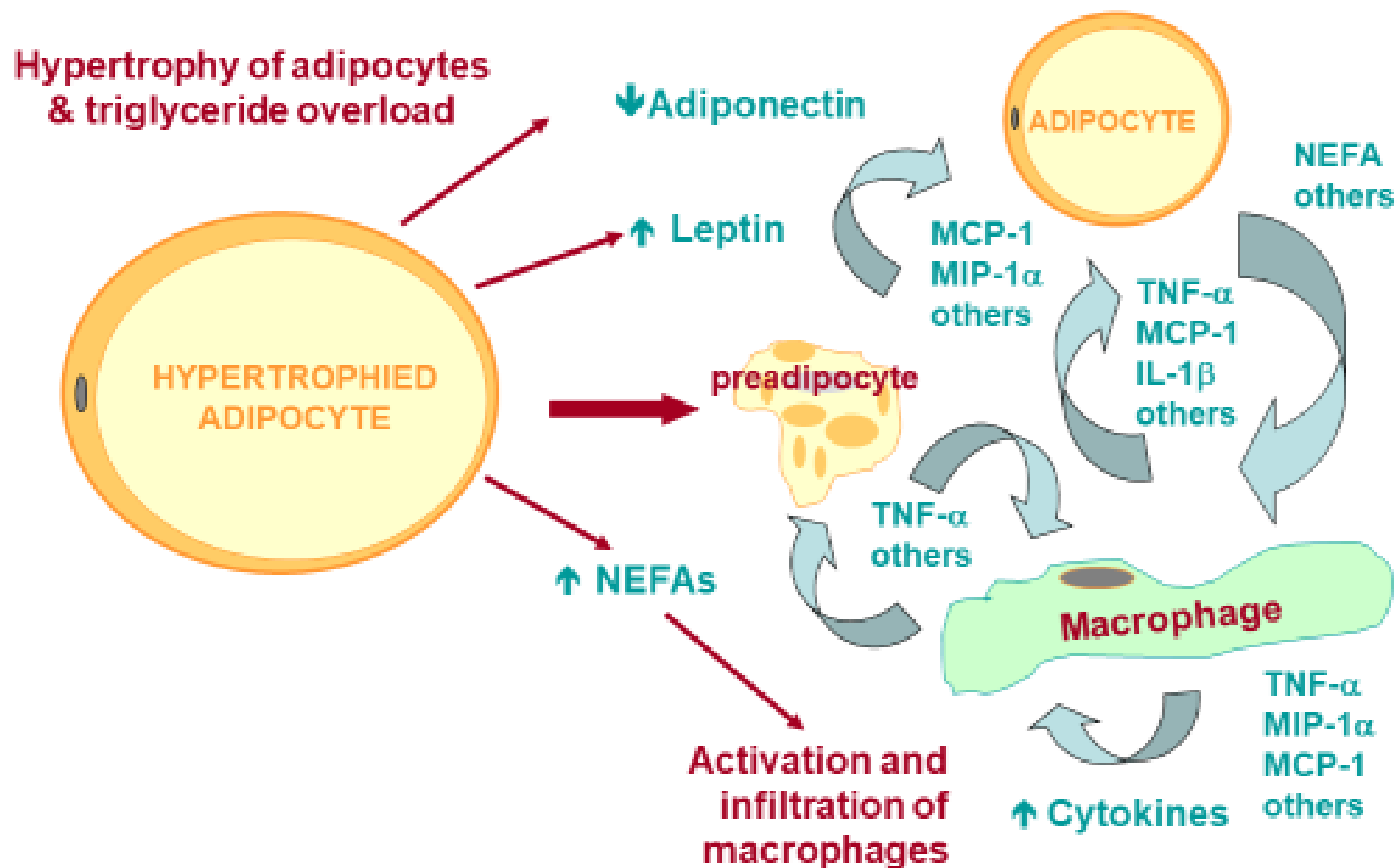
TABLE 2 Association of adipokines with obesity, inflammation, and their potential role in RA

Adipokine	Effect of obesity	Effects on inflammation	In RA	
			Levels	Effects on disease activity
Leptin	↑ Plasma concentration	↑ T-cell activation ↓ Thymocyte apoptosis ↑ Thymocyte maturation ↑ Proliferation and apoptosis of naive T cells ↓ Proliferation of memory T cells ↓ Apoptosis of B cells ↑ Peripheral B-cell pool ↑ Lymphopoiesis ↑ Monocyte/macrophage proliferation, phagocytosis and production of IL-1, IL-6, TNF ↑ IL-1RA, CD25, CD71 ↑ NOS, LTB4, COX2 ↑ Chemotaxis of neutrophils ↑ Hydrogen peroxide production ↓ Apoptosis of dendritic cells ↑ Maturation of dendritic cells and production of T _H 1, T _H 2 cytokines, IL-1β, IL-12, IL-6, TNF ↑ Survival and cytotoxicity of NK cells	↑↓ or =	Probably none
Adiponectin	↓ Plasma concentration	↓ B-cell lymphopoiesis ↓ T-cell responses ↓ Phagocytosis ↓ Endothelial adhesion molecules ↑ IL-10, IL-1RA, IFN-γ ↓ TNF, NF-κB, IL-6 ↑ IL-8 (CXCL8) HMW form + LPS	↑	Implicated in RA pathogenesis Possibly ↑ activity
Resistin	↑↓ Or = plasma concentration	↑ Endothelial adhesion molecules ↑ NF-κB ↑ IL-1β, IL-12, IL-6, TNF	=	↑ Activity (moderate)
Visfatin	↑ Plasma concentration	↓ Neutrophil apoptosis ↑ Chemotaxis ↑ IL-1RA, IL-1β, IL-8, IL-6, TNF	↑	Potentially ↑ activity

[↑]: increased; [↓]: decreased; [=]: unchanged; COX2: cyclo-oxygenase 2; HMW: high molecular weight; IgG: immunoglobulin G; IL-1RA: IL-1 receptor antagonist; LPS: lipopolysaccharide; LTB4: leucotriene B4; NOS: nitric oxide synthase.

1α. Proof of Concept: BMI και Φλεγμονή

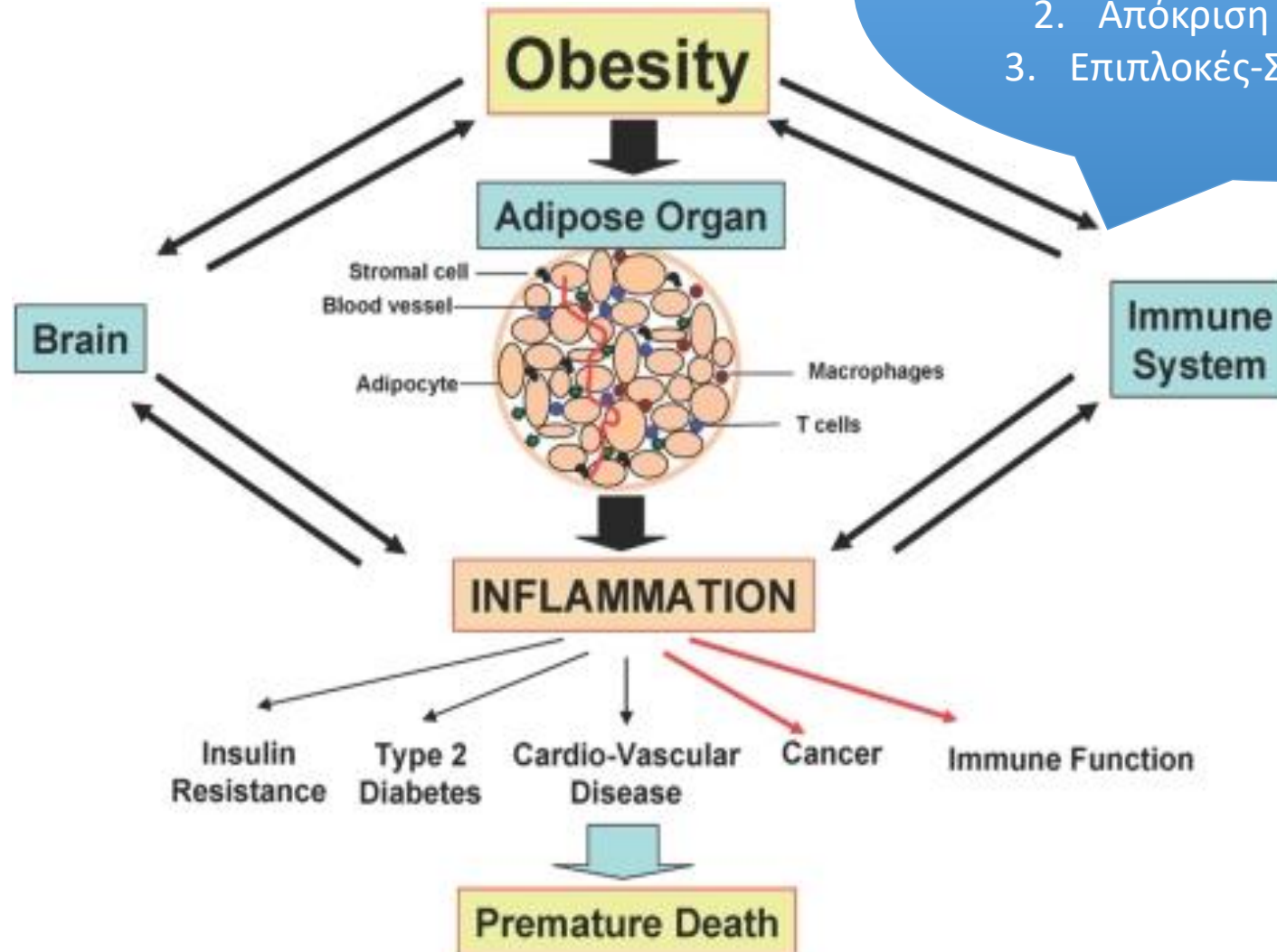
Crosstalk between the cells



1α. Proof of Concept: BMI και Φλεγμονή

BMI και Φλεγμονή – Ρόλος σε:

1. Ενεργότητα νόσου?
2. Απόκριση στη θεραπεία?
3. Επιπλοκές-Συννοσηρότητες?



Περίγραμμα Ομιλίας

1. **BMI: Proof of concept - Πώς ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζει:**

α. Φλεγμονή

β. Ενεργότητα νόσου

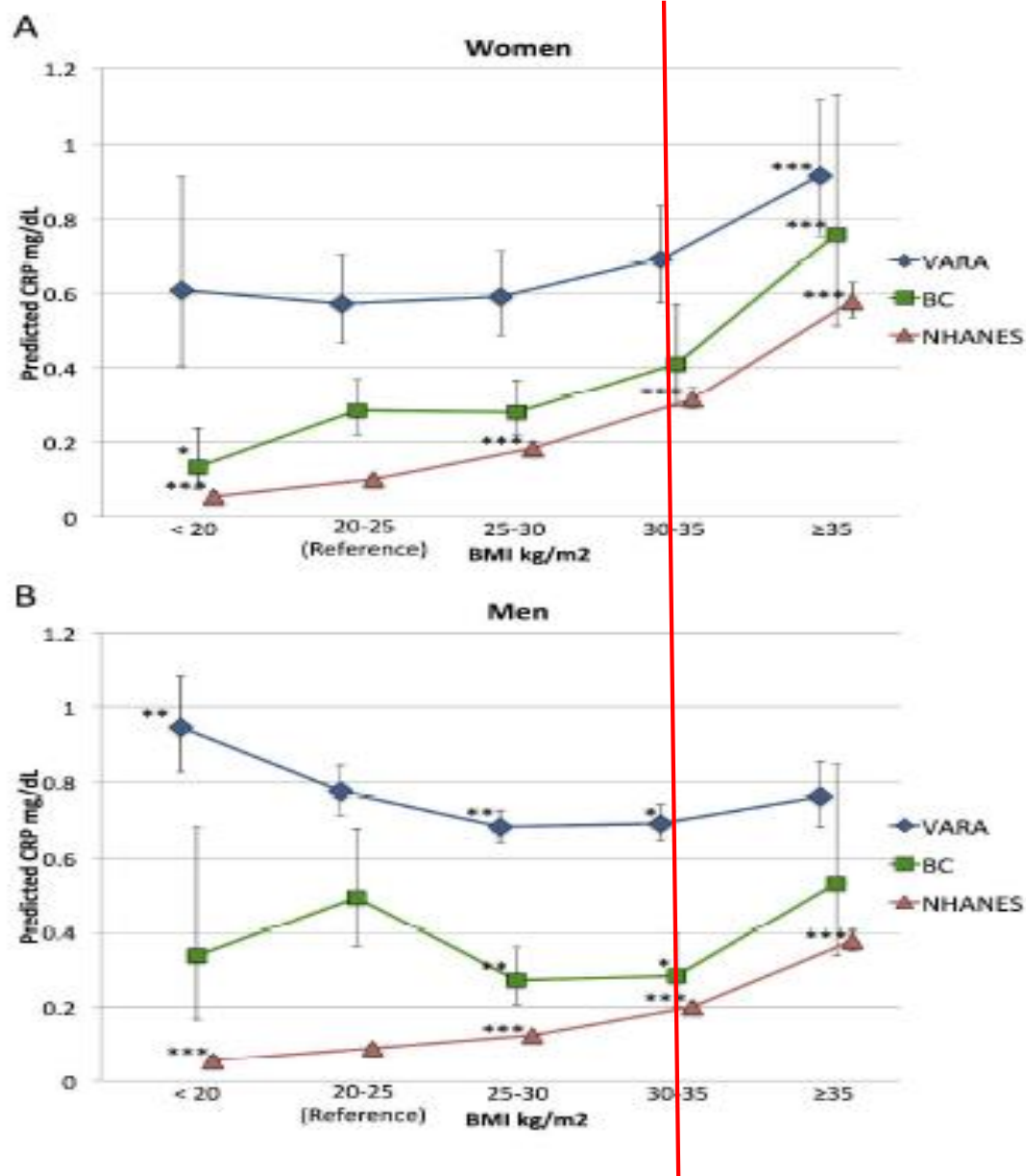
γ. Θεραπευτική ανταπόκριση

δ. Πιθανές παρενέργειες

2. Data on Infliximab and BMI

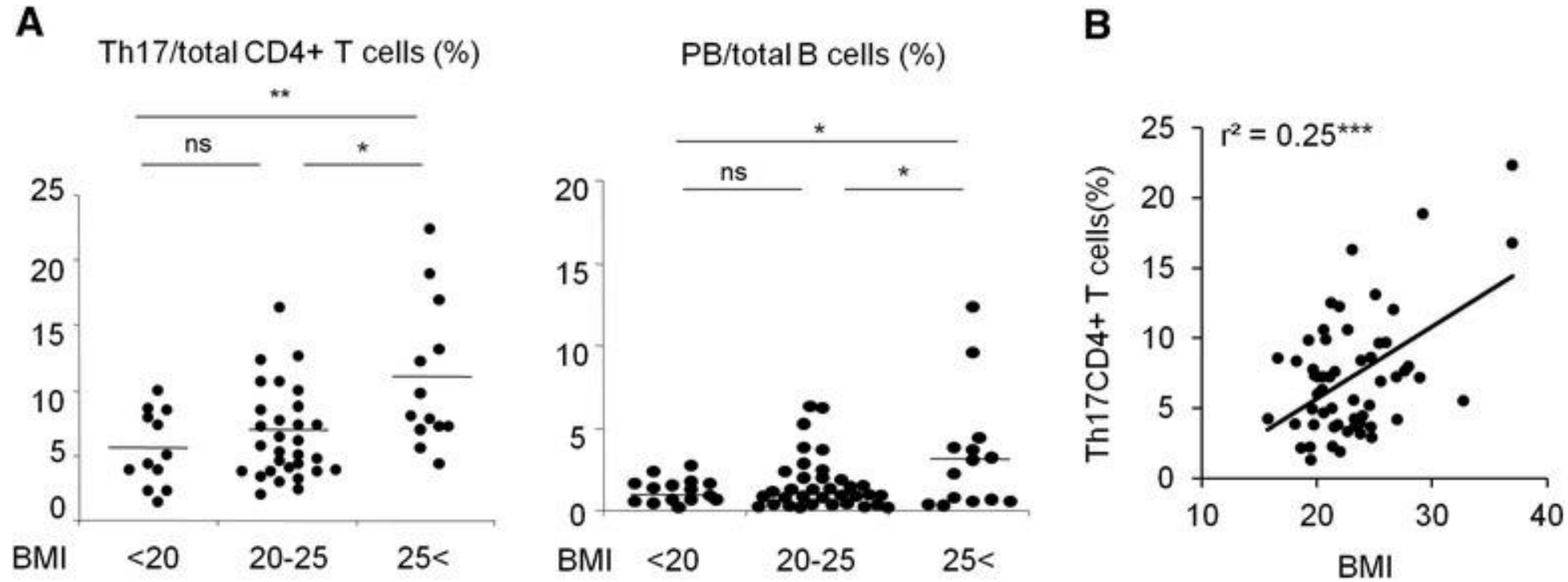
3. Συμπεράσματα

1β. Proof of Concept: BMI και Ενεργότητα Νόσου RA



Αυξημένα επίπεδα
CRP ειδικά στις
παχύσαρκες
γυναίκες με RA

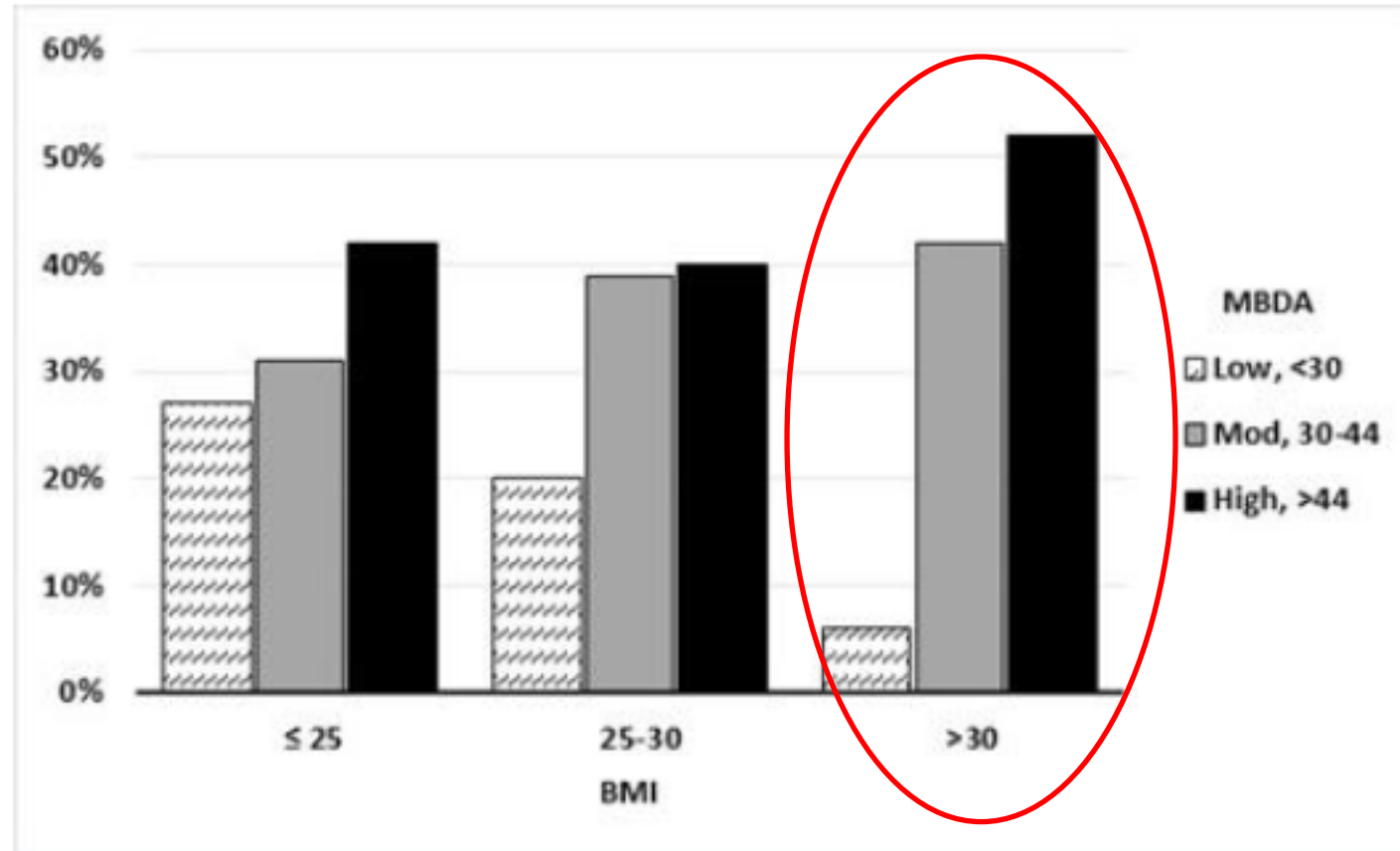
1β. Proof of Concept: BMI και Ενεργότητα Νόσου RA



Όσο μεγαλύτερο BMI → τόσο μεγαλύτερη ενεργοποίηση Πλασμαβλαστών και Th17κυττάρων

1β. Proof of Concept: BMI και Ενεργότητα Νόσου ΡΑ

357 ασθ από το CORRONA registry → Multi-Biomarker Disease Activity test → συσχέτιση με BMI?



1β. Proof of Concept: BMI και Ενεργότητα Νόσου RA

BARFOT study: 1596 ασθ με πρώιμη RA → BMI και ενεργότητα νόσου/ ανταπόκριση στη θεραπεία?

Table 1. Demographic and disease characteristics at inclusion of the 1,596 patients with rheumatoid arthritis, grouped by BMI categories*

	All (n = 1,596)	BMI ≤20 kg/m ² (n = 89 [5.6%])	BMI >20 to <25 kg/m ² (n = 775 [48.5%])	BMI ≥25 to <30 kg/m ² (n = 526 [33%])	BMI ≥30 kg/m ² (n = 206 [12.9%])	P
DAS28-ESR, mean ± SD	5.2 ± 1.2	5.3 ± 1.2	5.2 ± 1.2	5.2 ± 1.2	5.4 ± 1.1	0.07
<u>HAQ score, mean ± SD</u>	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.69	1.0 ± 0.6	1.1 ± 0.7	0.006
<u>VAS pain, mean ± SD</u>	46.4 ± 23.8	44.2 ± 23.59	45.7 ± 23.6	46.1 ± 23.9	50.4 ± 24.6	0.012
<u>VAS global health, mean ± SD</u>	45.5 ± 26.4	45.2 ± 24.2	45.7 ± 25.2	43.7 ± 25.9	49.3 ± 24.7	0.026
<u>DMARD use, %</u>	77.8	76.4	77.9	74.9	84.9	0.033

1β. Proof of Concept: BMI και Ενεργότητα Νόσου Ψωρίαση

UK: Cross-sectional study: 127,706 patients with mild psoriasis and 3854 with severe psoriasis

Table III. Prevalence odds ratios of individual cardiovascular risk factors in patients with mild and severe psoriasis versus controls

Variable	Mild psoriasis model (95% CI)*	Severe psoriasis model (95% CI)*
Diabetes	1.13 (1.08-1.18)	1.62 (1.3-2.01)
Hypertension	1.03 (1.01-1.06)	1.00 (0.87-1.14) NS
Lipids	1.16 (1.12-1.21)	1.04 (0.84-1.28) NS
Smoking	1.31 (1.29-1.34)	1.31 (1.17-1.47)
BMI (25-30) [†]	1.12 (1.1-1.14)	1.27 (1.14-1.42)
BMI (>30) [†]	1.27 (1.24-1.31)	1.79 (1.55-2.05)

1β. Proof of Concept: BMI και Ενεργότητα Νόσου ΨΑ

Danish and
Icelandic biologics
registries

1943 PsA patients (193 Icelandic/1750
Danish)

Impact of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) on TNF adherence and
response

Characteristics	Non-obese (BMI <30)	Obese (BMI ≥ 30)	P-value ^a
DAS28, mean (s.d.)	4.4 (1.2)	4.6 (1.2)	0.01
VAS-pain (0–100 mm), median (IQR)	60 (38–74)	66 (48–76)	0.01
VAS-patient global, median (IQR)	65 (47–81)	72 (54–87)	<0.01
CRP, median (IQR), mg/l	7 (3–18)	9 (5–19)	0.01

Οι Παχύσαρκοι ασθενείς με PsA → ↑DAS, VAS, CRP

1β. Proof of Concept: BMI και Ενεργότητα Νόσου AxSpA

SPACE cohort: Προοπτική κοορτή (Ολλανδία, Ιταλία, Νορβηγία) με 428ασθ. με πρώιμη φλεγμονώδη οσφυαλγία

Table 4 Linear regression analyses explaining CRP by BMI according to gender in the whole population (n=428)

	β	SE	95% CI	R-squared	p Value
Male (n=158)					
BMI	-0.11	0.20	-0.51 to 0.28	0.00	0.58
Female (n=270)					
BMI	0.35	0.07	0.21 to 0.49	0.09	<0.001

p Value in bold with statistical significance.

β , unstandardised β coefficient; BMI, body mass index; CRP, C reactive protein.

↑CRP σε παχύσαρκες γυναίκες

Table 5 Linear regression analyses explaining ASDAS by BMI in the 168 axSpA patients

	β	SE	95% CI	R-squared	p Value
Without adjustments					
BMI	0.02	0.01	-0.01 to 0.04	0.01	0.18
Adjusted for age and gender					
BMI	0.02	0.01	-0.01 to 0.04	0.03	0.13

ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; axSpA, axial spondyloarthritis; β , unstandardised β coefficient.

ASDAS ΔΕΝ επηρεάζεται από το BMI

1β. Proof of Concept: BMI και Ενεργότητα Νόσου AxSpA

Ελβετική κοορτή (SCQM): 624 ασθ με AxSpA υπό 1ο TNFi (334 φυσιολογικό BMI) → ASAS40 σε σχέση με BMI?

Parameter	n = 624	All Patients n = 624	BMI category		
			Normal n = 332	Overweight n = 204	Obese n = 88
BASDAI	549	5.5 (1.9)	5.3 (2.0)	5.6 (1.9)	6.1 (1.7)*
BASFI	555	4.1 (2.5)	3.7 (2.4)	4.2 (2.4)	5.0 (2.6)*
Modified MASES, median (IQR)	599	2 (0–4)	1 (0–4)	2 (0–4)	4 (2–6)* [§]
ASDAS	517	3.5 (0.9)	3.4 (0.9)	3.5 (0.9)	3.7 (0.9)

Οι Παχύσαρκοι ασθενείς με AxSpA → ↑BASDAI, BASFI, MASES (όχι ASDAS)

Περίγραμμα Ομιλίας

1. **BMI: Proof of concept - Πώς ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζει:**

α. Φλεγμονή

β. Ενεργότητα νόσου

γ. Θεραπευτική ανταπόκριση

δ. Πιθανές παρενέργειες

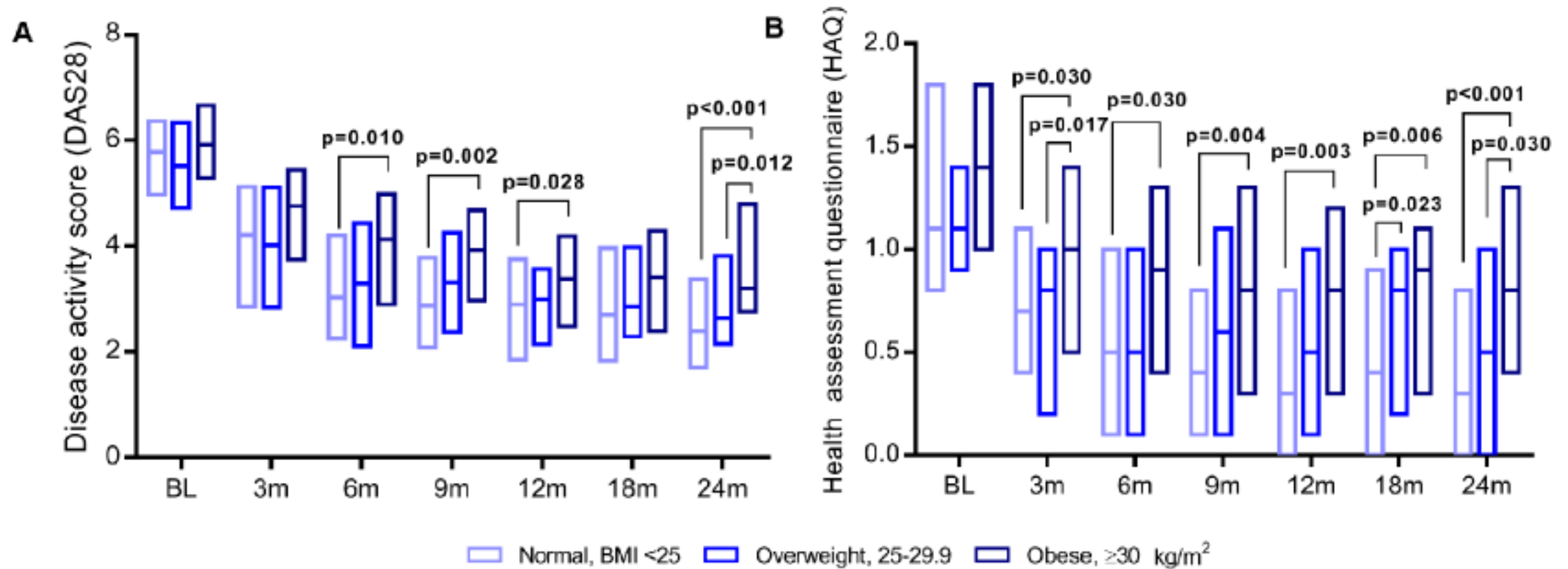
2. Data on Infliximab and BMI

3. Συμπεράσματα

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση PA

SWEFOT study: 2- year multicenter open label clinical study (260ασθ)

1. First 3 months: MTX
2. In MTX non responders: addition of IFX or triple therapy

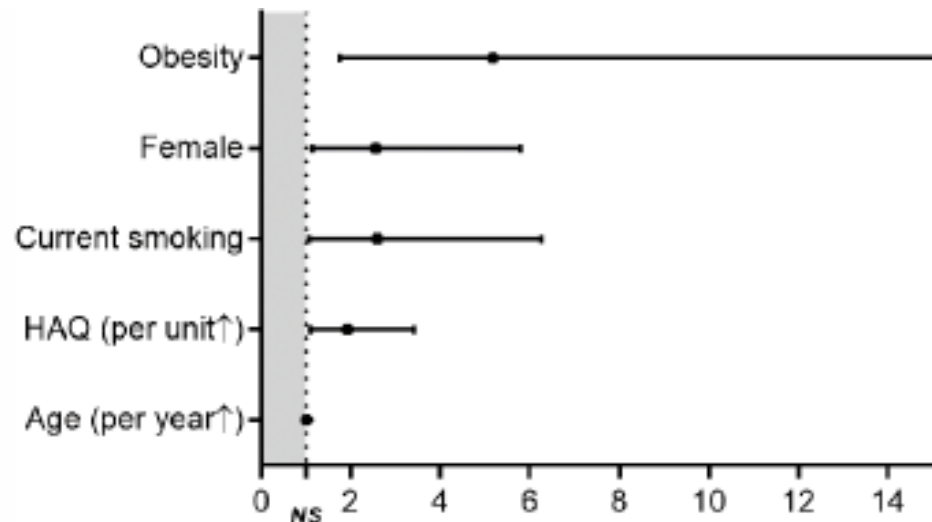


BMI>30 χειρότερα ποσοστά ανταπόκρισης DAS/HAQ καθόλη τη διάρκεια 2 ετών

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση PA

SWEFOT study: 2- year multicenter open label clinical study (260 ασθ)

1. First 3 months: MTX
2. In MTX non responders: addition of IFX or triple therapy



BMI ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μη επίτευξη ύφεσης στα 2 έτη

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση PA

EIRA study: 495 pts early RA(86%MTX) → visit at 3 and 6 mo → DAS28? based on BMI classification

Table 2 OR comparing patients overweight with patients of normal weight at diagnosis, with respect to DAS28-based outcome measures, at the 3-months and 6-months follow-up visits of early RA patients from the EIRA cohort

	Decrease over median		Low disease activity		Good response		Remission	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
<i>3 months after diagnosis</i>								
Normal weight	1.00	Ref	1.00	Ref	1.00	Ref	1.00	Ref
Overweight/obese	0.58	0.38 to 0.89	0.67	0.45 to 1.00	0.75	0.51 to 1.11	0.86	0.57 to 1.29
<i>6 months after diagnosis</i>								
Normal weight	1.00	Ref	1.00	Ref	1.00	Ref	1.00	Ref
Overweight/obese	0.49	0.30 to 0.80	0.49	0.31 to 0.78	0.50	0.32 to 0.77	0.58	0.37 to 0.92

BMI ≥25 had 51% lower odds of achieving LDA and 42% lower odds of remission at the 6-months visit vs normal-weight pts.

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση RA

UK study: 343 pts established RA(csDMARDs) → FU 3yrs → Impact of obesity in remission?

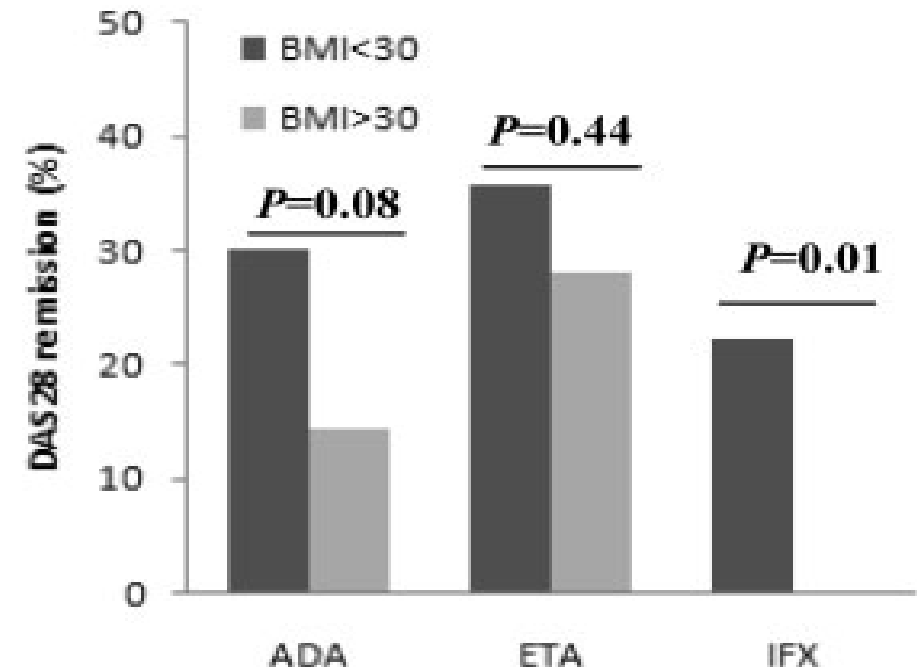
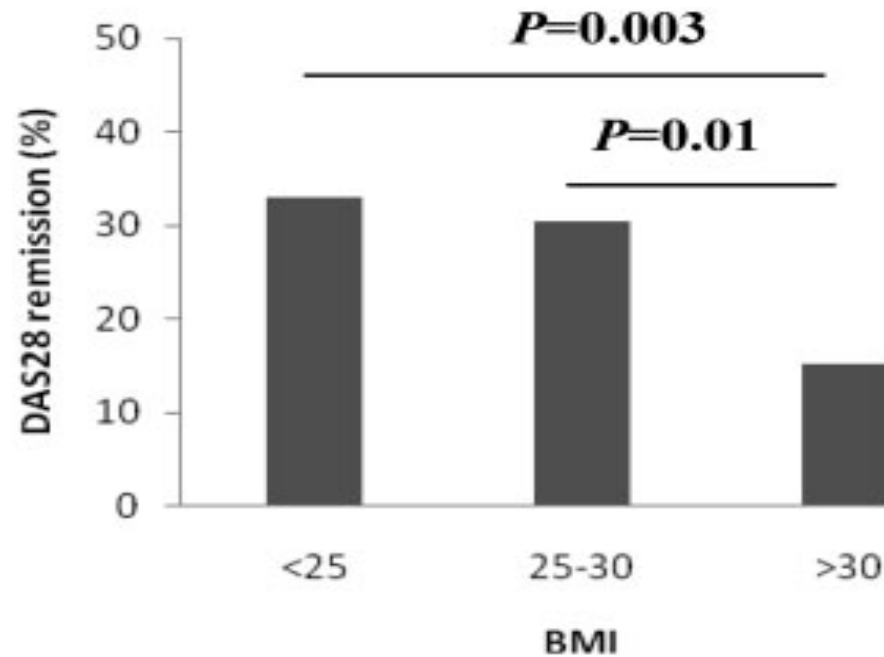
Table 2 Logistic regression analysis showing baseline variables most strongly associated with ever achieving remission over 3 years

Independent variable	Regression coefficient (SE)	OR (95% CI)	p Value
Rheumatoid factor	−1.223 (0.310)	0.29 (0.16 to 0.54)	<0.0001
Age, per year	−0.052 (0.016)	0.95 (0.92 to 0.98)	0.0008
Men	1.230 (0.346)	3.42 (1.74 to 6.74)	0.0004
Comorbid disease*	−1.056 (0.425)	0.35 (0.15 to 0.80)	0.01
Obese (BMI ≥30)	−0.818 (0.358)	0.44 (0.22 to 0.89)	0.02

*Presence of any comorbid disease (Charlson score ≥1).
BMI, body mass index.

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση RA

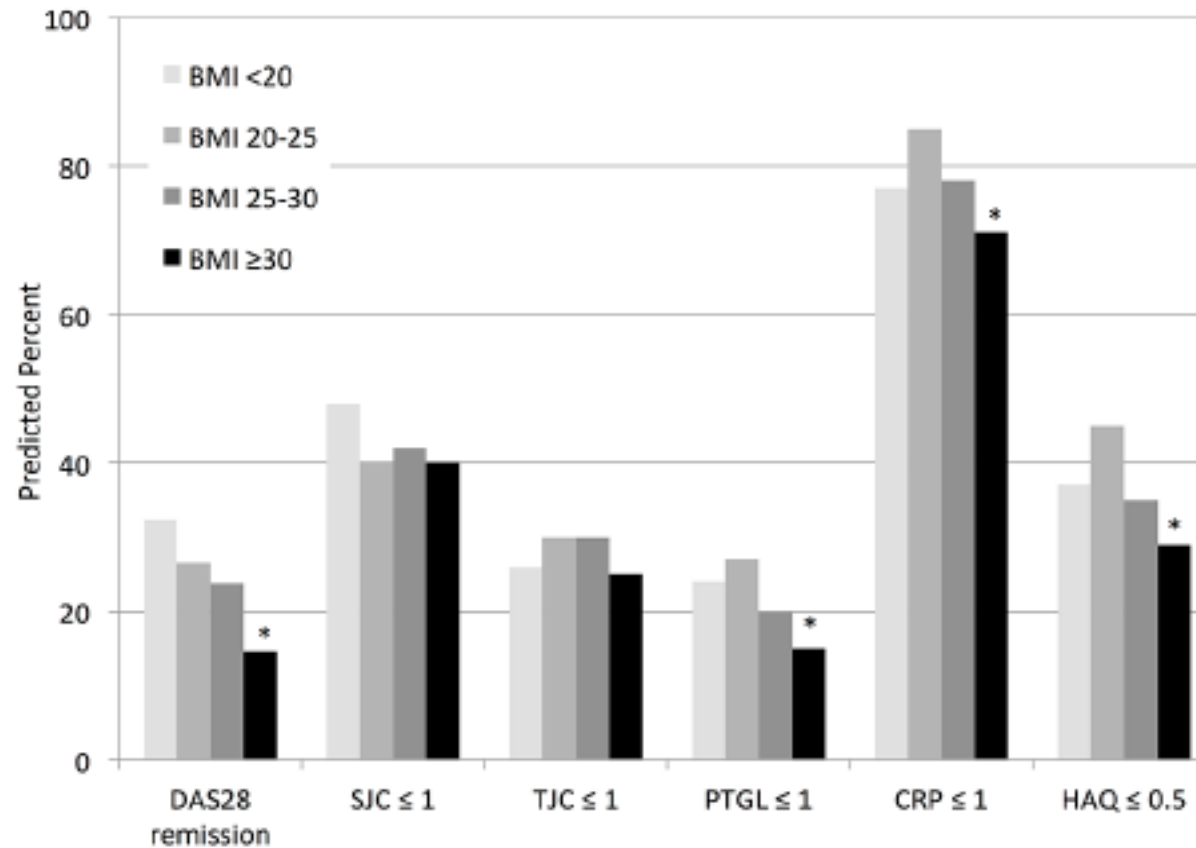
GISEA: Italian multicenter observational study: 641 pts with longstanding RA → TNFi for ≥12mo



Υφεση μόνο στο **15.2%** των ασθ με BMI>30 **vs 33%** με BMI<25

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση PA

GOBEFORE and GOFORWARD study: 470 pts → visit at 6 mo → DAS28? (MRI) based on BMI classification



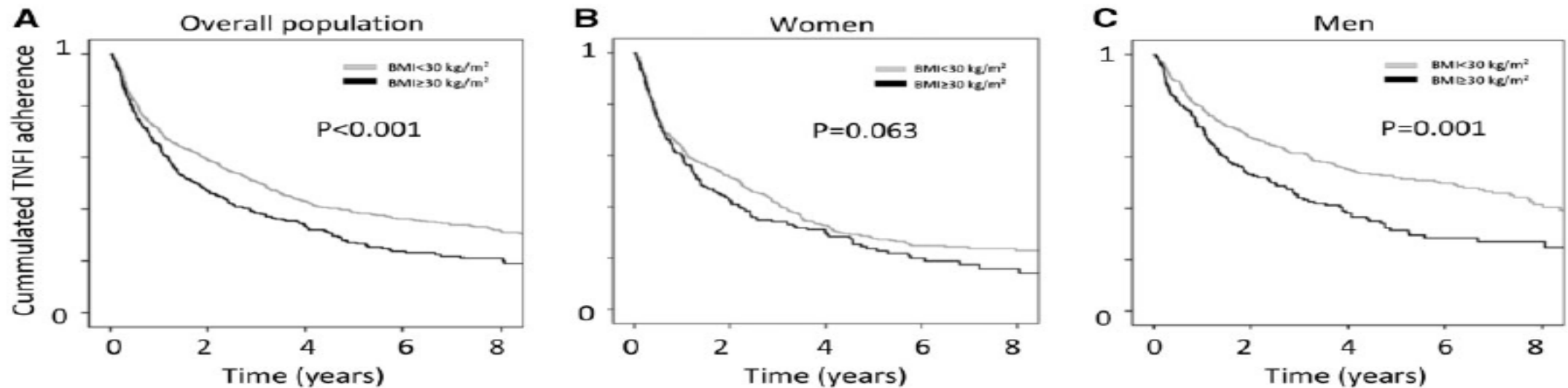
1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση ΨΑ

Danish and
Icelandic biologics
registries

1943 PsA patients (193 Icelandic/1750 Danish)

Impact of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) on TNF adherence and response after 6 months

FIG. 1 Drug adherence in obese and non-obese patients overall and by gender



Παχύσακοι ασθ.:

Μικρότερη διατήρηση TNFi (μέση διάρκεια TNFi = 2.5 yrs vs 5.9 (P < 0.01)

Χαμηλότερα ποσοστά EULAR good or moderate response 55% vs 65% (P = 0.02)

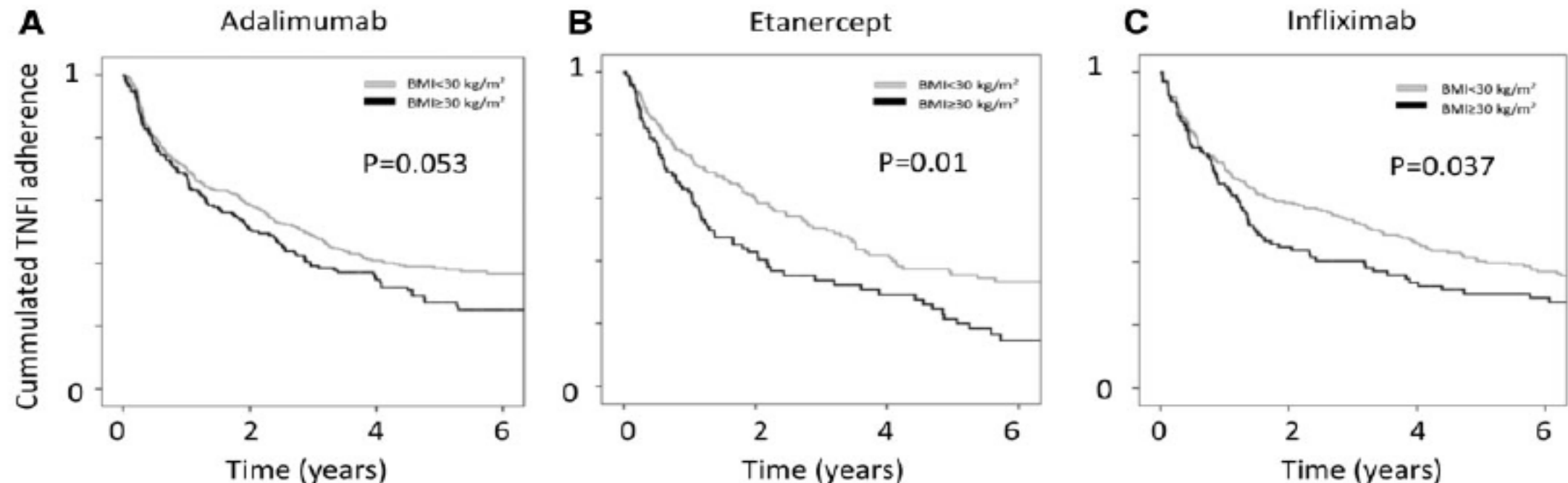
1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση ΨΑ

Danish and
Icelandic biologics
registries

1943 PsA patients (193 Icelandic/1750 Danish)

Impact of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) on TNF adherence and response after 6 months

FIG. 2 Drug adherence in obese and non-obese patients according to TNFI drug type



Παχύσακοι ασθ → Μικρότερη διατήρηση όλων των TNFI

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση ΨΑ

Δεδομένα Έγκρισης του Ustekinumab στην ΨΑ

Table 8 Summary of PASI 75 response by weight category; randomized subjects in Phase 3

	T08		T09	
	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Subjects randomized	255	256	409	411
PASI 75 responders				
Week 12				
≤ 100 kg	73.8% (124/168)	65.2% (107/164)	73.4% (218/297)	77.9% (225/289)
> 100 kg	54.0% (47/87)	68.5% (63/92)	49.1% (55/112)	71.1% (86/121)
Week 28				
≤ 100 kg	79.3% (130/164)	81.0% (124/153)	75.6% (217/287)	80.7% (226/280)
> 100 kg	55.8% (48/86)	74.4% (67/90)	53.6% (59/110)	73.9% (88/119)

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση ΨΑ

Δεδομένα Έγκρισης του Ustekinumab στην ΨΑ

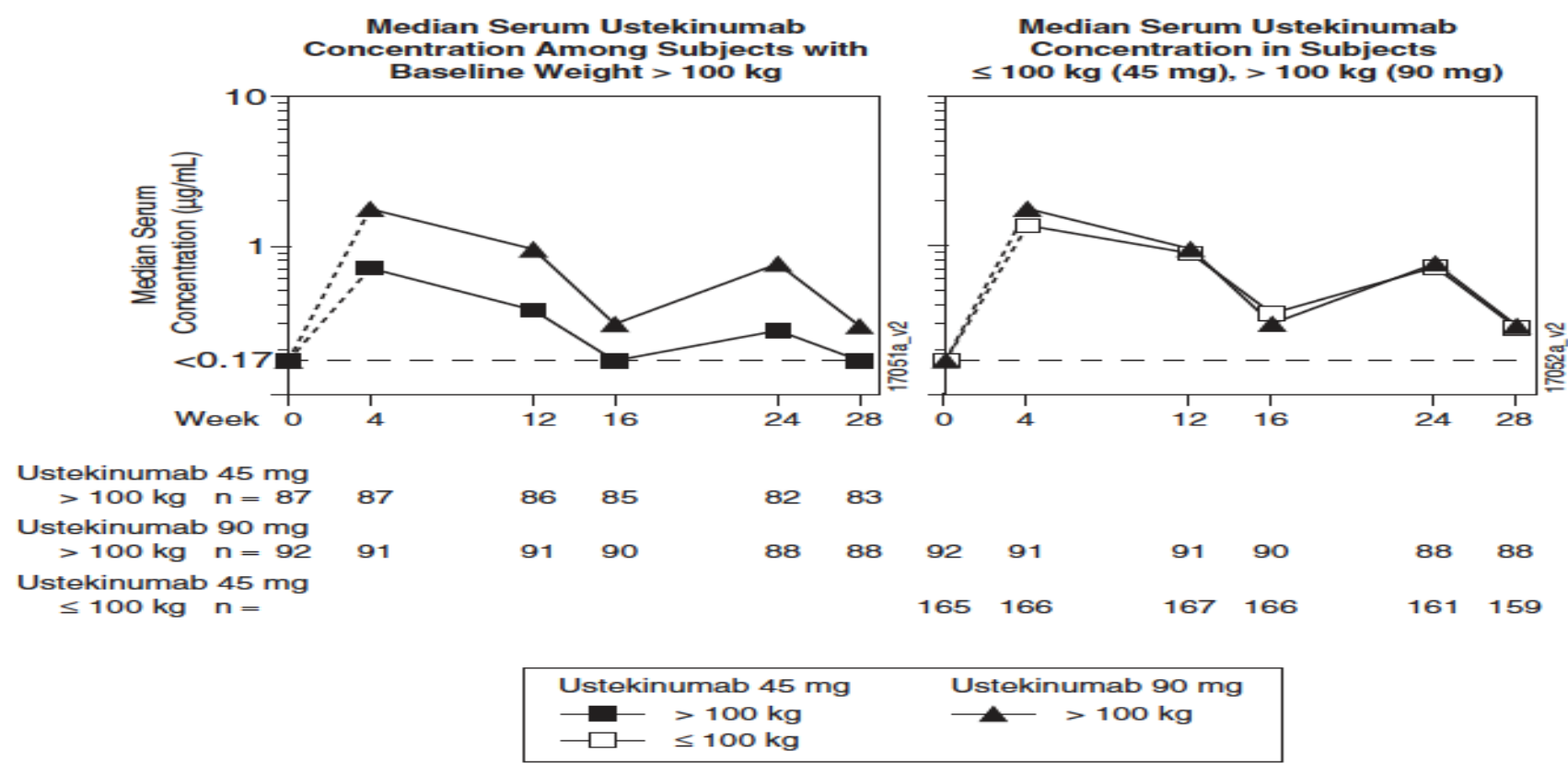


Figure 16 Median serum ustekinumab concentrations (micrograms/mL) in subjects > 100 kg (45 mg) and > 100 kg (90 mg) (left panel), ≤ 100 kg (45 mg) and > 100 kg (90 mg) (right panel); treated subjects randomized to ustekinumab at Week 0 in T08

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση ΨΑ

Δεδομένα Έγκρισης του Golimumab στην ΨΑ

Παρόμοια
δεδομένα στη
ΡΑ, ΑΣ
οδήγησαν στην
έγκριση της
αυξημένης
δόσης GOL σε
ασθ >100 Kg

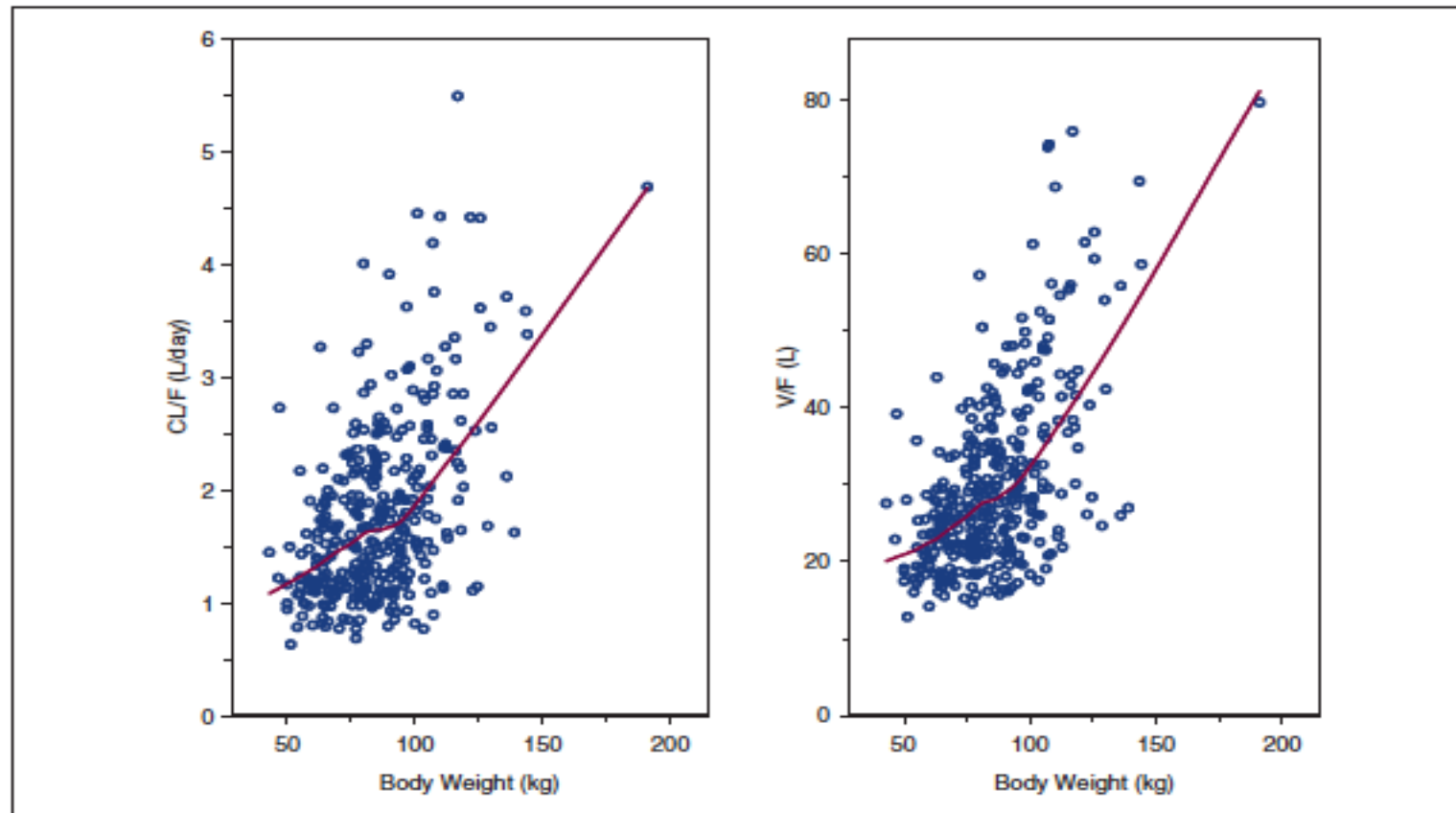
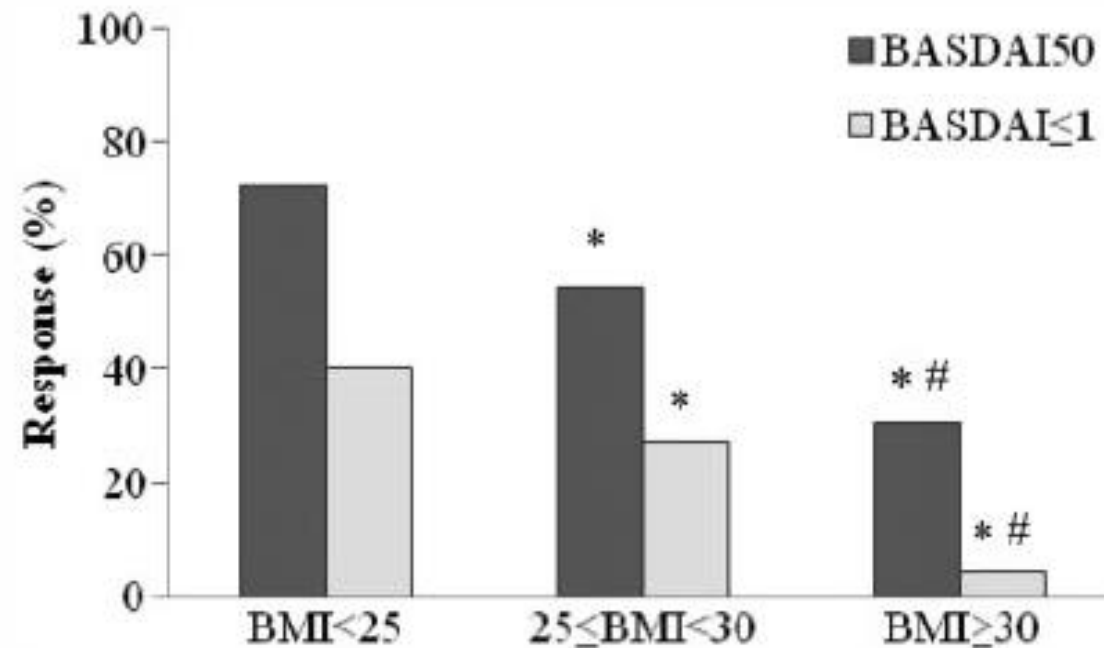


Figure 2. Scatter plots for empirical Bayes estimates (open circles) of individual apparent clearance (CL/F) and the apparent volume of distribution (V/F) of golimumab versus body weight, with trend lines.

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση AxSpA

170 active axial SpA (defined as a BASDAI ≥ 4)

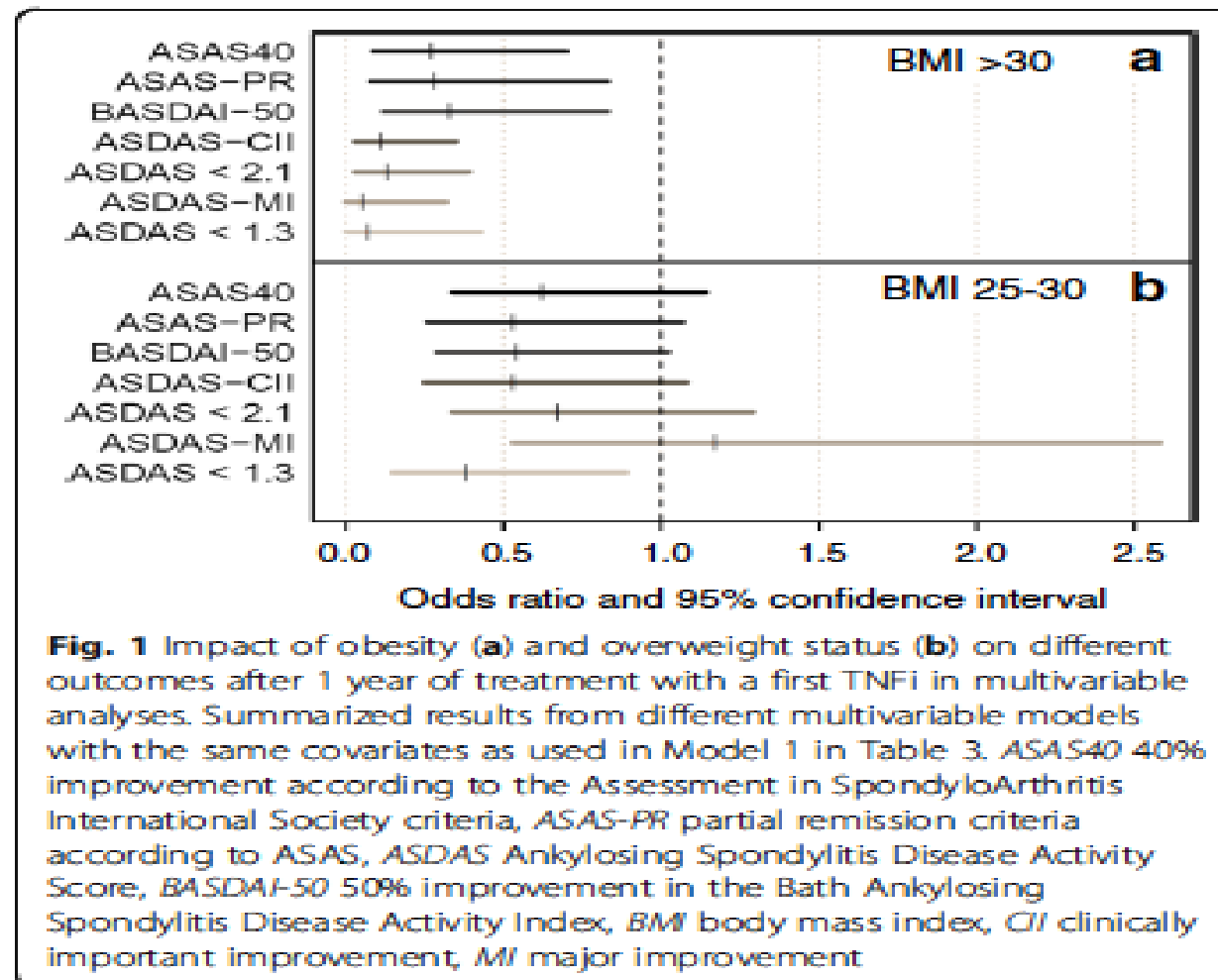
BASDAI index at 12th month of anti-TNF therapy



* $P < 0.05$ vs BMI < 25; # $P < 0.05$ vs BMI 25–30.

1γ. Proof of Concept: BMI και Θεραπευτική Ανταπόκριση AxSpA

Ελβετική κοορτή (SCQM): 624 ασθ με AxSpA υπό 1ο TNFi (334 φυσιολογικό BMI) → ASAS40 σε σχέση με BMI?



Περίγραμμα Ομιλίας

1. **BMI: Proof of concept - Πώς ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζει:**

α. Φλεγμονή

β. Ενεργότητα νόσου

γ. Θεραπευτική ανταπόκριση

δ. Πιθανές παρενέργειες

2. Data on Infliximab and BMI

3. Συμπεράσματα

1δ. Proof of Concept: BMI και Πιθανές Παρενέργειες

Table 5. Association between obesity and comorbidity outcomes at the time of the survey*

	Hypertension		Diabetes mellitus		COPD/emphysema/asthma		Angina/acute MI/coronary revascularization		Stroke/TIA	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
BMI at inclusion	1.12 (1.08, 1.16)†	0.000	1.13 (1.08, 1.18)‡	0.000	1.03 (0.98, 1.08)§	0.19	1.08 (1.03, 1.14)¶	0.004	1.01 (0.94, 1.08)	0.9
BMI at the time of the survey	1.10 (1.07, 1.13)†	0.000	1.12 (1.08, 1.17)‡	0.000	1.03 (0.99, 1.07)§	0.097	1.05 (1.01, 1.10)¶	0.041	1.0 (0.94, 1.06)	0.9
BMI ≥30 kg/m ² at inclusion	2.40 (1.61, 3.58)†	0.001	2.09 (1.25, 3.5)‡	0.005	1.81 (1.11, 2.95)§	0.018	1.33 (0.77, 2.31)	0.3	1.17 (0.51, 2.64)	0.7
BMI ≥28 kg/m ² at inclusion	2.79 (2.02, 3.86)†	0.000	2.55 (1.66, 3.92)‡	0.001	1.41 (0.92, 2.16)§	0.11	1.22 (0.77, 1.93)	0.4	1.04 (0.53, 2.07)	0.9
BMI ≥30 kg/m ² at the time of the survey	2.17 (1.54, 3.06)†	0.001	3.23 (2.09, 5.01)‡	0.000	1.86 (1.2, 2.89)§	0.006	1.24 (0.76, 2.03)	0.4	0.88 (0.41, 1.9)	0.7
BMI ≥28 kg/m ² at the time of the survey	2.15 (1.61, 2.87)†	0.000	2.68 (1.79, 4.02)‡	0.001	1.7 (1.15, 2.5)§	0.007	1.08 (0.71, 1.65)	0.7	1.08 (0.6, 1.96)	0.8
WC, per 10 cm	1.26 (1.14, 1.39)†	0.001	1.37 (1.19, 1.55)‡	0.001	1.12 (0.96, 1.29)	0.13	1.24 (1.06, 1.43)¶	0.009	1.0 (0.73, 1.28)	0.9
Central obesity	1.84 (1.24, 2.71)†	0.002	2.4 (1.2, 4.82)‡	0.013	1.36 (0.77, 2.38)	0.3	2.06 (1.06, 4.01)¶	0.033	1.32 (0.54, 3.23)	0.5
Quit smoking	1.14 (0.68, 1.91)	0.6	0.88 (0.32, 2.47)	0.82	1.24 (0.61, 2.54)	0.6	0.86 (0.33, 2.23)	0.7	1.03 (0.39, 2.75)	0.9
Diet change	0.6 (0.21, 1.76)	0.3	0.91 (0.11, 7.29)	0.9	1.35 (0.37, 4.9)	0.6	1.57 (0.33, 7.33)	0.6		

* Body mass index (BMI) ≥30 kg/m² versus BMI >20 to <30 kg/m² and BMI ≥28 kg/m² versus BMI >20 to <28 kg/m². COPD = chronic obstructive pulmonary disease; MI = myocardial infarction; TIA = transient ischemic attack; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval; WC = waist circumference.

† Multivariable analyses with adjustment for age, smoking, and Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) at the time of the survey; rheumatoid factor (RF) positivity; and ever use of biologic agents.

‡ Multivariable analyses with adjustment for age, sex, smoking, DAS28, and RF positivity.

§ Multivariable analyses with adjustment for age, ever use of methotrexate, and DAS28.

¶ Multivariable analyses with adjustment for age, duration of followup, sex, DAS28, and ever use of glucocorticoids or biologic agents.

BMI >28 → ≥2x κίνδυνο για ΑΥ, ΣΔ, ΧΑΠ (ΣΝ, ΑΕΕ)

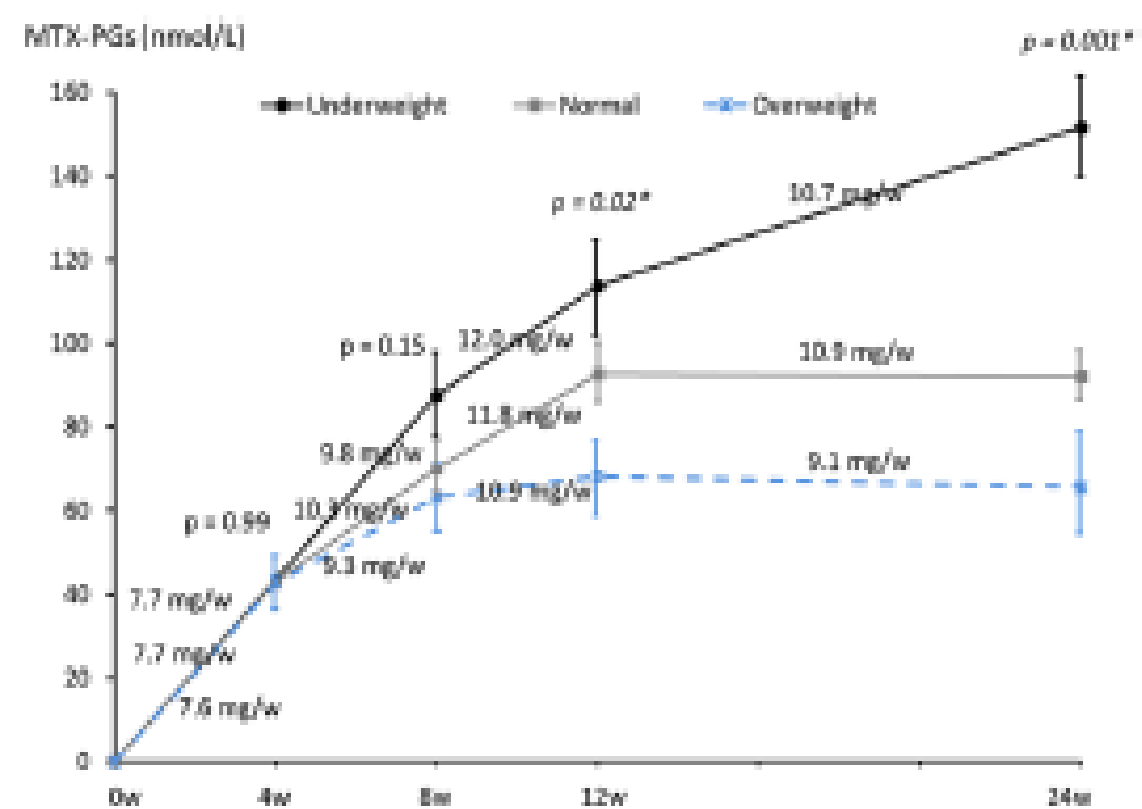
1δ. Proof of Concept: BMI και Πιθανές Παρενέργειες

Clinical and biochemical characteristics of patients with chronic plaque psoriasis grouped by the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) status.

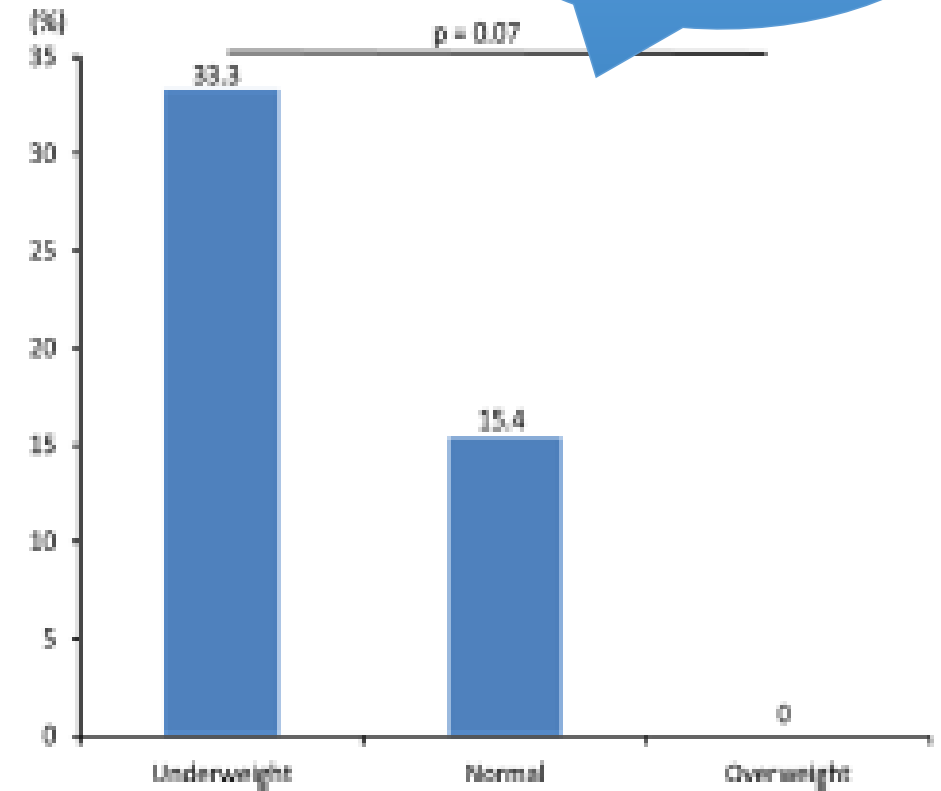
	With NAFLD (<i>n</i> = 61)	Without NAFLD (<i>n</i> = 69)	<i>p</i> Value
Gender (% male)	80	58	<0.01
Age (years)	51 ± 12	48 ± 14	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	29.6 ± 5.4	25 ± 5.3	<0.001
Psoriasis duration (years)	22.1 ± 14.5	21.1 ± 14.6	0.72
Psoriatic arthritis (%)	33	37	0.33
Current smokers (%)	36	29	0.36
Type 2 diabetes (%)	16	7	0.14
Hypertension (%)	69	26	<0.001
Metabolic syndrome (%)	50	3	<0.001

1δ. Proof of Concept: BMI και Πιθανές Παρενέργειες

79 MTX-naïve patients with RA- Follow-up 76 weeks



% AST/ALT > 100



Οι παρενέργειες
δεν είναι πάντα
αυτές που
περιμένουμε.....

Περίγραμμα Ομιλίας

1. BMI: Proof of concept - Πώς ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζει:

α. Φλεγμονή

β. Ενεργότητα νόσου

γ. Θεραπευτική ανταπόκριση

δ. Πιθανές παρενέργειες

2. Data on Infliximab and BMI

3. Συμπεράσματα

2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI RA

BeSt

508 early RA pts

T2T (DAS28<2.4/3mo)

Group1: Monotherapy

Group2: Step-up combo

Group 3: Initial triple

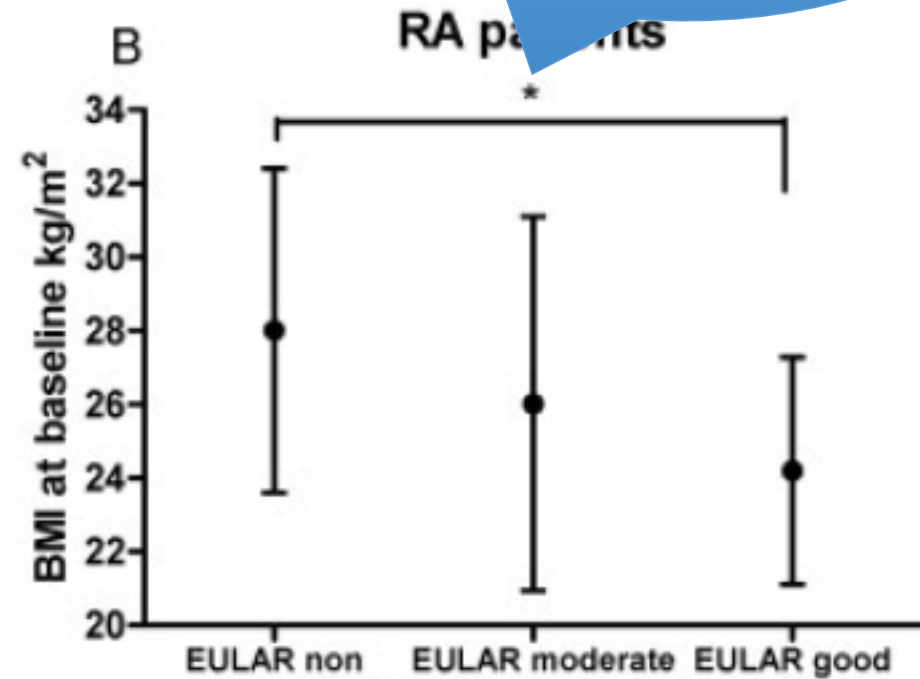
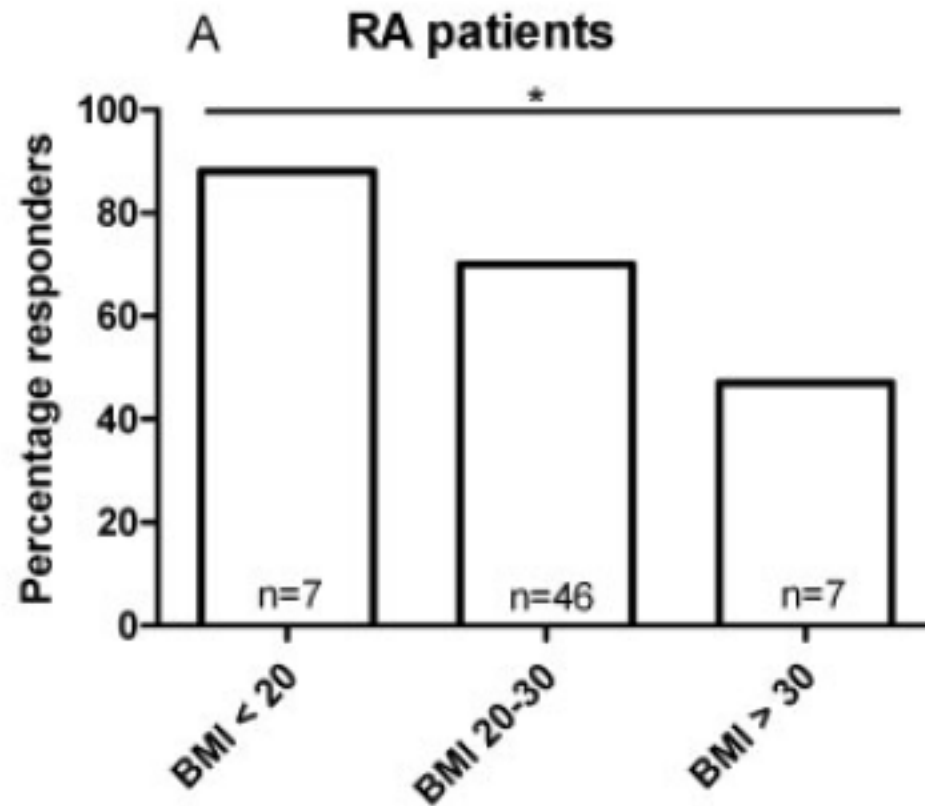
Group 4: Initial MTX+IFX

Table 2. Risk of not achieving a DAS ≤ 2.4 (on the first dose and during year 1) in patients with a high BMI (kg/m ²)*		
	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)†
Fail on initial treatment step (all)	1.20 (1.04, 1.38)‡	1.20 (1.05, 1.37)‡
Fail on first dose MTX monotherapy	1.10 (0.96, 1.25)	1.10 (0.97, 1.25)
Fail on initial dose MTX + SSZ + prednisone	1.57 (1.02, 2.41)‡	1.55 (1.06, 2.28)‡
Fail on initial dose MTX + IFX	1.37 (0.93, 2.02)	1.42 (0.98, 2.06)
Fail in year 1		
All	1.13 (0.89, 1.43)	1.15 (0.92, 1.43)
Groups 1 and 2	1.04 (0.82, 1.31)	1.05 (0.84, 1.30)
Group 3	1.37 (0.68, 2.75)	1.46 (0.75, 2.83)
Group 4	2.12 (0.93, 4.83)	2.20 (0.99, 4.92)
* First dose: groups 1 and 2: methotrexate (MTX) monotherapy, group 3: MTX + sulfasalazine (SSZ) + prednisone, and group 4: MTX + infliximab (IFX). Year 1: groups 1 and 2: failing on treatment step 1 and 2; MTX monotherapy (15 or 25 mg/week), group 3: failing on combination therapy with prednisone (MTX 7.5 or 25 mg/week), and group 4: failing on treatment steps 1, 2, or 3 (MTX 25 mg/week + IFX increased from 3, 6 to 7.5 mg/kg/2 months). Reference: patients with a body mass index (BMI) <25 kg/m². DAS = Disease Activity Score; RR = risk ratio; 95% CI = 95% confidence interval. † Adjusted for sex, age, smoking habits, rheumatoid factor, and baseline DAS. ‡ $P < 0.05$.		

2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI RA

Ανοικτή προπτική μελέτη 16 εβδ: 89 ασθ → IFX fixed dose 3mg/kg →

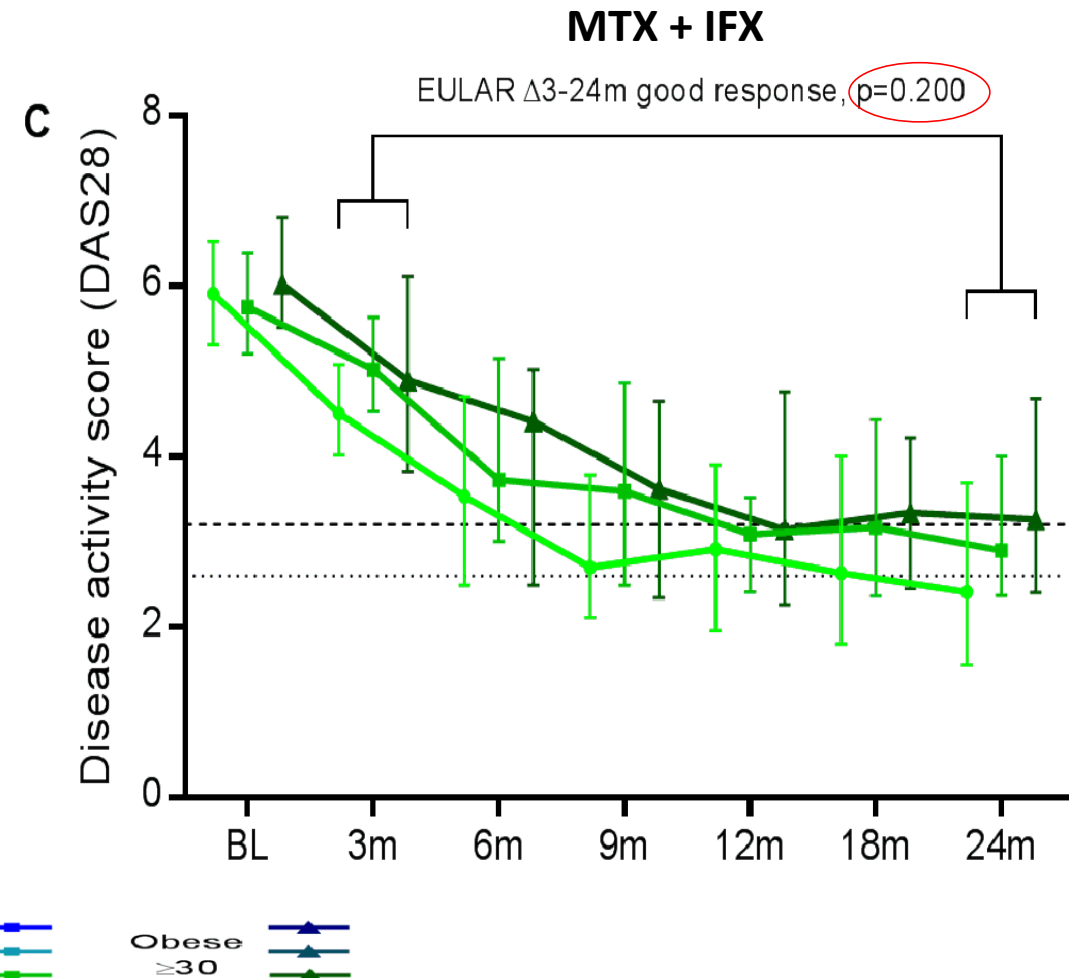
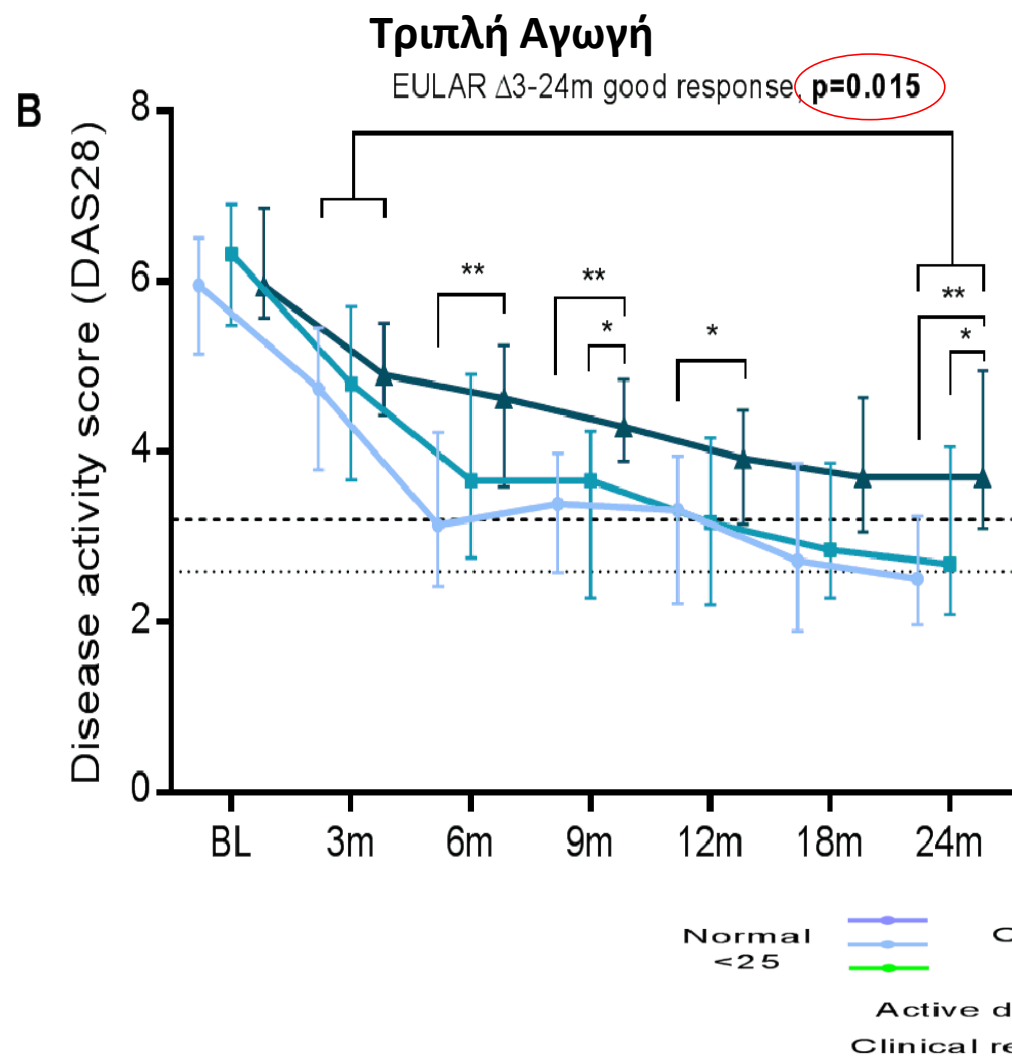
Παρά την προσαρμογή
της δόσης του IFX στο
ΒΣ μήπως δεν είναι
αποτελεσματικό σε
↑BMI ???



2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI PA

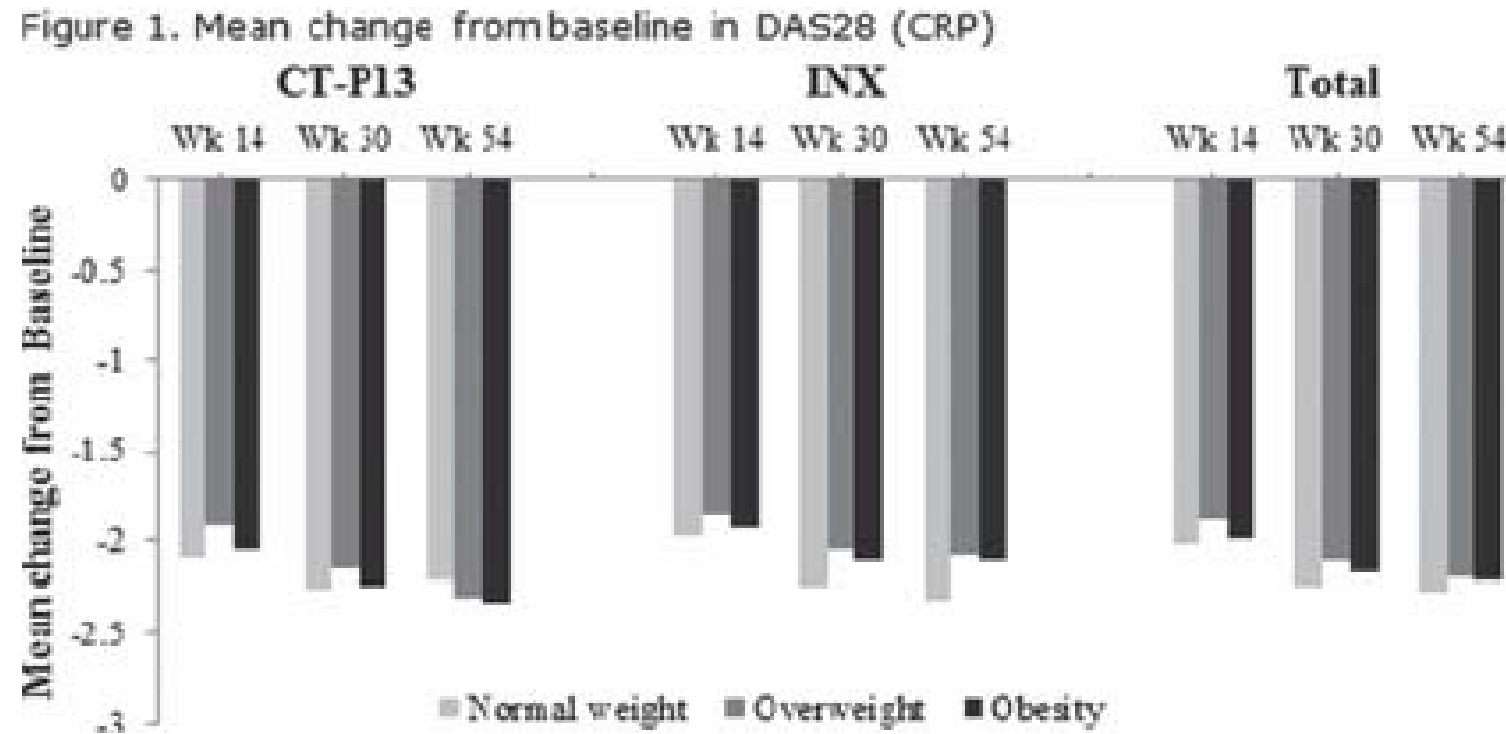
Swefot trial: 2- year multicenter open label clinical study

First 3 mo: MTX → MTX non responders: addition of IFX or triple therapy



2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI

**NO CORRELATION BETWEEN BODY MASS INDEX AND CLINICAL RESPONSE TO INFLIXIMAB:
POST-HOC ANALYSIS OF PLANETRA**



2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI

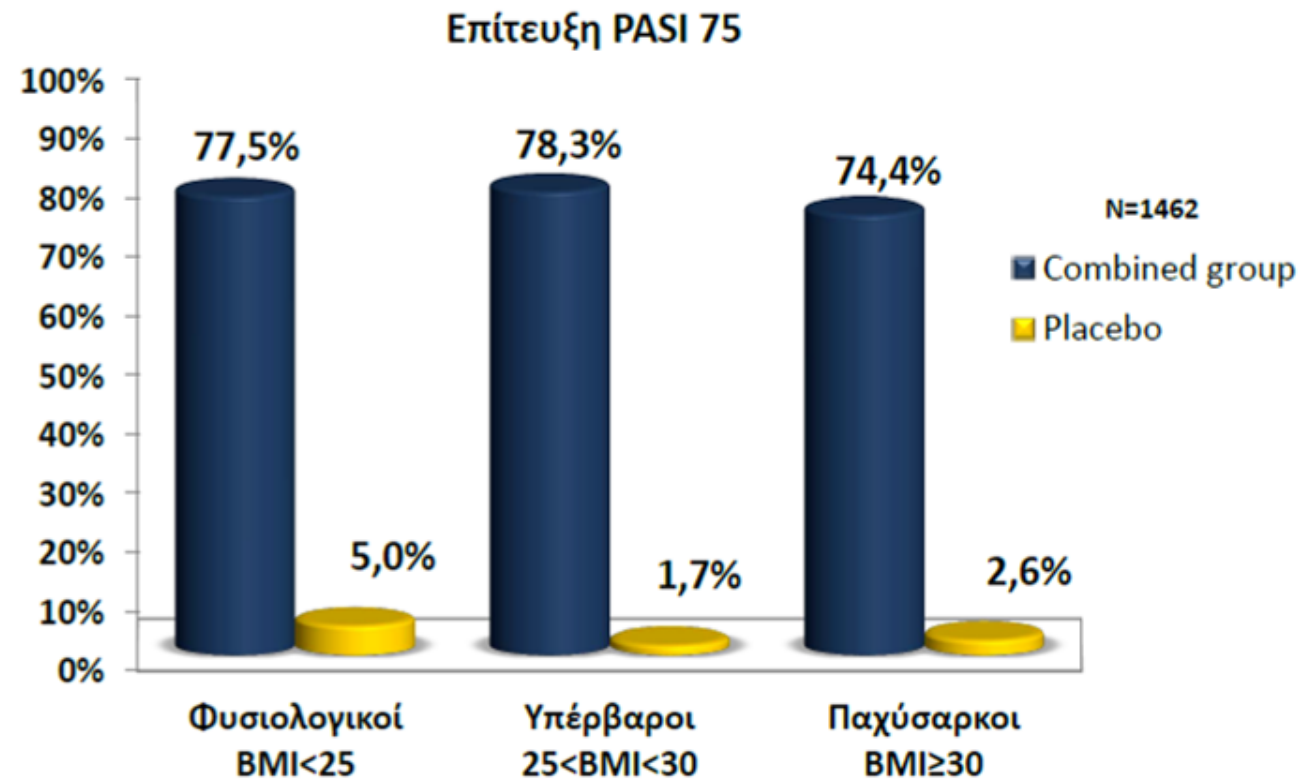
NO CORRELATION BETWEEN BODY MASS INDEX AND CLINICAL RESPONSE TO INFLIXIMAB: POST-HOC ANALYSIS OF PLANETRA

Table 1. Mean (SD) change from baseline in PCS and MCS of SF-36

	<25kg/m ² (n=261)	≥25–<30kg/m ² (n=219)	≥30kg/m ² (n=126)	P-value
Physical component summary (PCS)				
Week 14	6.82 (7.36)	6.25 (6.72)	6.34 (7.57)	0.6751
Week 30	7.35 (7.75)	6.76 (8.06)	6.56 (7.68)	0.6260
Week 54	7.31 (8.48)	7.56 (8.17)	6.89 (8.57)	0.8205
Mental component summary (MCS)				
Week 14	6.72 (10.82)	5.61 (9.95)	6.70 (9.84)	0.4818
Week 30	6.92 (10.10)	6.41 (10.80)	7.50 (9.95)	0.6774
Week 54	7.33 (10.79)	6.31 (11.34)	7.84 (10.22)	0.4917

2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI Ψωρίαση

Αποτελεσματικότητα ανεξάρτητη BMI και σταθερή μεταξύ των υπό-ομάδων



2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI ΨΑ

Danish and
Icelandic biologics
registries

1943 PsA patients (193 Icelandic/1750
Danish)

Impact of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) on TNF adherence and response

TABLE 3 Impact of obesity on TNFI adherence according to drug type

	Adalimumab HR (95% CI)	Infliximab HR (95% CI)	Etanercept HR (95% CI)
Univariable analyses			
BMI ≥ 30 kg/m ^{2a}	1.25 (0.99, 1.56)	1.33 (1.02, 1.74)*	1.65 (1.22, 2.22)*
Multivariable analyses			
BMI ≥ 30 kg/m ^{2a}	1.60 (1.16, 2.23)*	1.63 (1.07, 2.48)*	2.03 (1.26, 3.29)*
Age, years	1.00 (0.99, 1.01)	1.00 (0.99, 1.02)	1.01 (0.99, 1.04)
HAQ	1.01 (0.72, 1.41)	1.12 (0.75, 1.65)	1.23 (0.75, 2.23)
DAS28	1.10 (0.93, 1.30)	1.06 (0.84, 1.32)	0.79 (0.62, 1.02)
PsA duration, years	0.98 (0.96, 1.00)	0.97 (0.94, 1.00)	0.98 (0.93, 1.02)
TNFI start 2006–15 ^a	1.27 (0.74, 2.17)	1.37 (0.84, 2.22)	1.46 (0.76, 2.82)
CRP, mg/l	1.00 (0.99, 1.01)	0.99 (0.98, 1.00)	1.01 (0.93, 1.02)
Current smoker ^a	1.25 (0.89, 1.76)	1.11 (0.72, 1.69)	1.54 (0.93, 2.54)
VAS-pain (0–100 mm)	1.01 (0.99, 1.02)	1.00 (0.99, 1.01)	1.02 (1.00, 1.03)*
<u>MTX use^a</u>	1.21 (0.88, 1.65)	0.55 (0.36, 0.83)*	1.19 (0.75, 1.90)
Women ^a	1.51 (1.09, 2.06)*	1.55 (1.02, 2.35)*	1.13 (0.66, 1.92)
Danish nationality ^a	1.11 (0.26, 4.67)	2.76 (1.49, 5.09)*	1.89 (0.55, 6.50)

Results of Cox regression analyses. ^aReferences (HR = 1) for the categorical variables included in the analyses are as follows: BMI < 30 kg/m², TNFI start year 2000–5, non-smoker, no MTX, men, Icelandic nationality. * $P < 0.05$

2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI AxSpA

Ελβετική κοορτή (SCQM): 624 ασθ με AxSpA υπό 1ο TNFi (334 φυσιολογικό BMI) → ASAS40 σε σχέση με BMI?

Table 2 Crude response rates at 1 year of treatment with a first TNF inhibitor after stratification for different BMI categories

Outcome	n = 531	BMI category			p
		Normal n = 282	Overweight n = 178	Obese n = 71	
ASAS40	494	44%	34%	29%	0.02
ASAS40 TNFi other than INF	383	45%	34%	24%	0.008
ASAS40 TNFi: INF	111	42%	36%	44%	0.83
ASAS partial remission	531	39%	24%	17%	<0.001
BASDAI-50	488	48%	40%	33%	0.06
ASDAS improvement ≥1.1	423	59%	46%	37%	0.003
ASDAS <2.1	468	56%	41%	25%	<0.001
ASDAS improvement ≥2	423	25%	25%	13%	0.14
ASDAS <1.3	468	29%	15%	10%	<0.001

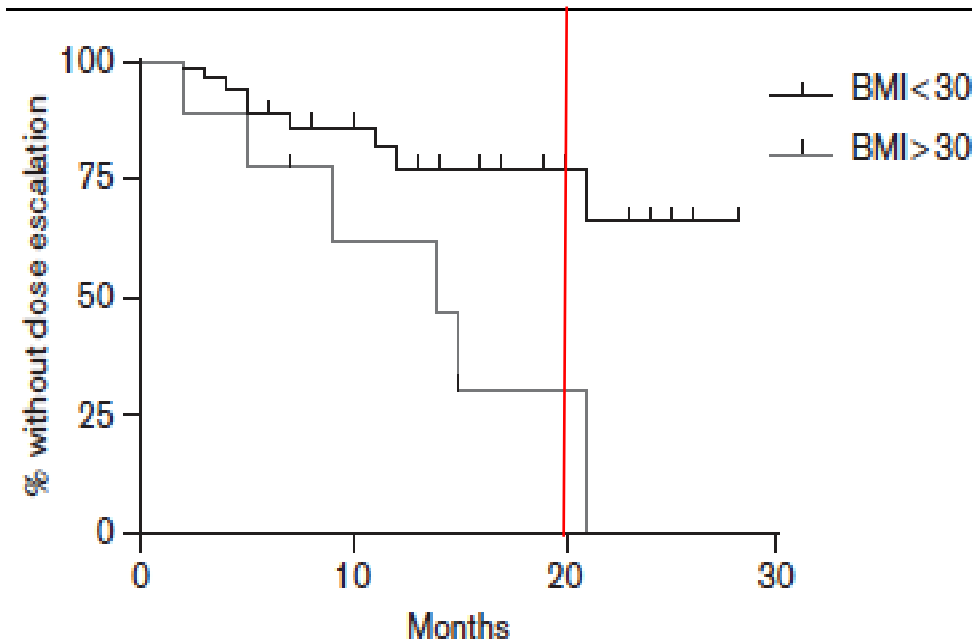
Normal weight = BMI 18.5–25; overweight = BMI 25–30; obese = BMI >30

ASAS Assessment in SpondyloArthritis International Society, ASAS40 40% improvement according to ASAS, ASDAS Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI-50 50% improvement in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BMI body mass index, INF infliximab, TNFi tumor necrosis factor inhibitor

2. Δεδομένα του Infliximab σε σχέση με το BMI CD

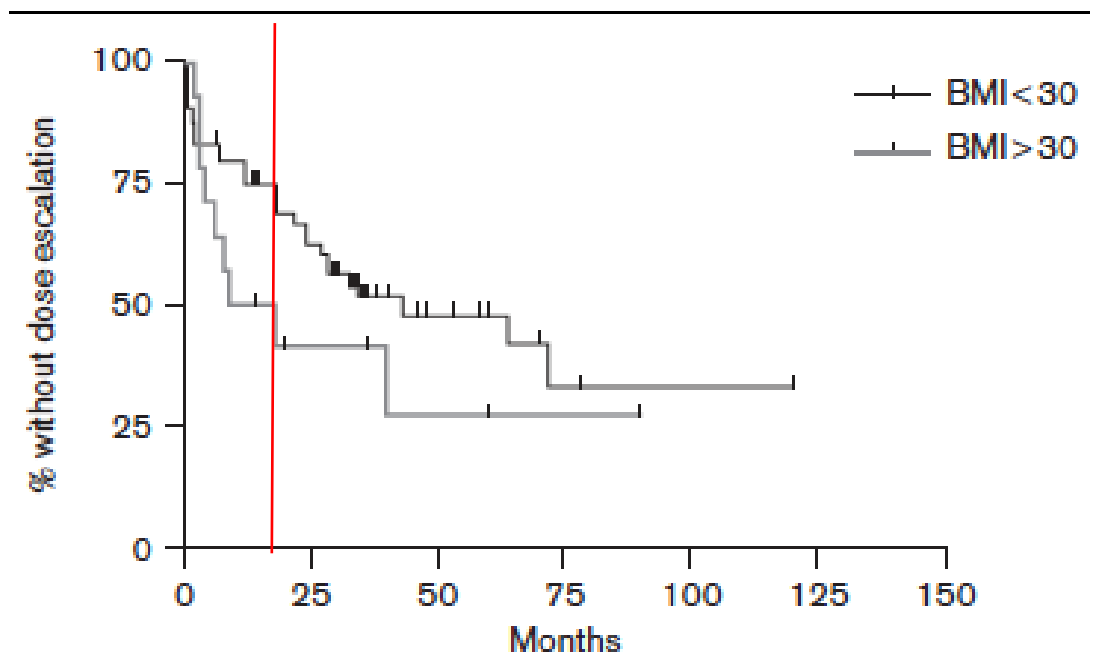
Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease?

Fig. 1



Time to dose escalation (loss of response) of Adalimumab according to BMI. $P=0.013$.

Fig. 2



Time to dose escalation (loss of response) of Infliximab according to BMI. $P=0.164$.

Περίγραμμα Ομιλίας

1. BMI: Proof of concept - Πώς ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζει:

α. Φλεγμονή

β. Ενεργότητα νόσου

γ. Θεραπευτική ανταπόκριση

δ. Πιθανές παρενέργειες

2. Data on Infliximab and BMI

3. Συμπεράσματα

Συμπεράσματα

- **↑BMI** – Σημασία στην κλινική πράξη:
 1. **↑**κίνδυνο για εκδήλωση φλεγμονωδών αρθριτίδων (και ψωρίασης) ειδικά στις γυναίκες
 2. **↑**ενεργότητα της νόσου (δείκτες φλεγμονής και αίσθημα πόνου, κόπωσης)
 3. **↓**θεραπευτική ανταπόκριση σε cs/bDMARDs και την πιθανότητα επίτευξης LDA/Remission
 4. **↑**πιθανότητα εκδήλωσης συννοσηροτήτων (ΑΥ, ΣΔ, ΧΑΠ)
- Για το λόγο αυτό φάρμακα π.χ. **Golimumab** και **Ustekinumab** έχουν τη δυνατότητα προσαρμογής της δόσης τους σε ασθενείς > 100Kg.
- Το **infliximab** είναι το μοναδικό bDMARD που η δόση του προσαρμόζεται στο ΒΣ του ασθενή (ανεξαρτήτως ποιο είναι αυτό)
- Η ιδιότητα του αυτή φαίνεται από μελέτες σε όλα τα νοσήματα να επιτρέπει την **εξουδετέρωση της επίπτωσης του αυξημένου BMI στην έκβαση των νοσημάτων**
- Χρειάζονται **περισσότερα δεδομένα** για τα bDMARDs και την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με **↑BMI**