

«Διαφοροποίηση της δράσης των φαρμάκων σε
παθήσεις με κοινούς παθογενετικούς
μηχανισμούς. Το παράδειγμα των ΙΦΝΕ»

Σκελετικές εκδηλώσεις (αξονικός και περιφερικός σκελετός)

Νικόλαος Κούγκας

Ρευματολόγος, Επιμελητής Α', Δ' Π/Θ κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

Σύγκρουση συμφερόντων

- Έχω λάβει αμοιβή για ομιλίες και συμβουλευτικές δραστηριότητες από:

Novartis, Amgen, Roche, Pfizer, Abbvie, MSD, Genesis, Aenorasis, UCB, Pharmaserve-Lilly

Παρουσίαση περιστατικού

- Άνδρας 54 ετών, καπνιστής 40 ρ/γ
- Χρόνια χαμηλή οσφυαλγία από νεανική ηλικία με πολλαπλές επισκέψεις σε ορθοπαιδικούς
- Διάγνωση ΑΣ προ 15 ετίας έπειτα και από εμφάνιση ψωριασικής ονυχίας και περιφερικής αρθρίτιδας
- Λήψη adalimumab και infliximab με καλή ανταπόκριση από το μυοσκελετικό αλλά όχι από την ψωριασική ονυχία
- Αλλαγή σε secukinumab με σημαντική βελτίωση της ονυχίας και σχετικά καλή ανταπόκριση στην αρθρίτιδα και την προσβολή του αξονικού σκελετού





Παρουσίαση περιστατικού

- Σταδιακή εμφάνιση διαρροϊκών κενώσεων με κοιλιακό άλγος
- Ενδοσκόπηση με έλκη σε τελικό ειλεό και τυφλό συμβατά με νόσο Crohn
- Επιβεβαίωση από τις βιοψίες
- Επόμενο θεραπευτικό βήμα?

- Θεραπευτικές επιλογές στις Σπονδυλοαρθρίτιδες και διαφοροποίησή τους κατά επι μέρους εκδηλώσεις

Στεροειδή

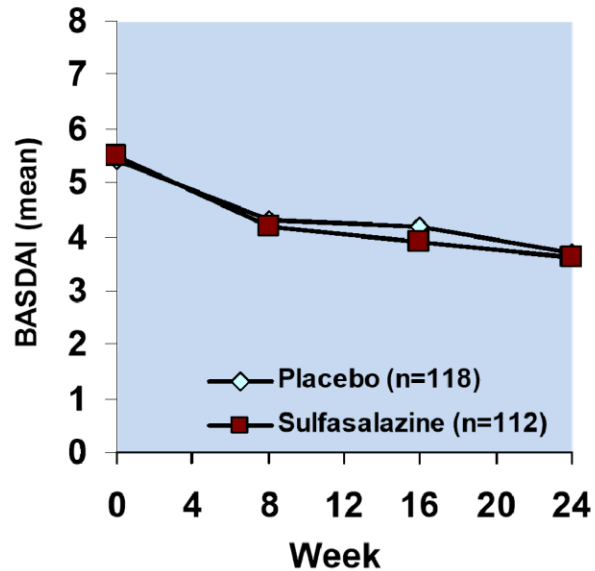
- Ενδοαρθρική χορήγηση σε μεγάλες αρθρώσεις
- Από του στόματος σε περιφερική αρθρίτιδα
- Ενδοφλέβιες, μεγάλες δόσεις για τον αξονικό σκελετό και ενδιάμεσες για ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα

DMARD's

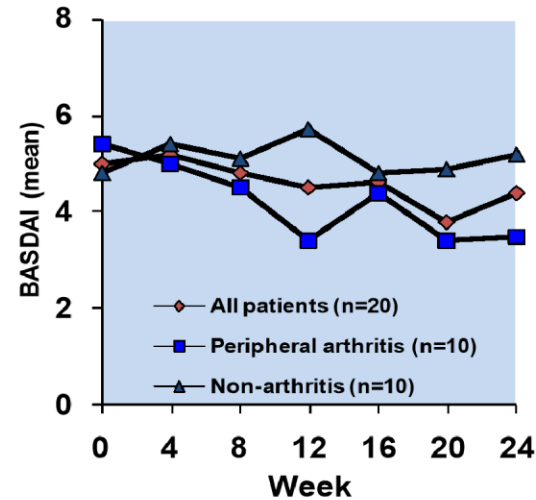
- Σουλφασαλαζίνη-μεθοτρεξάτη στην περιφερική αρθρίτιδα μόνο
- Καμία σύσταση για αζαθειοπρίνη, λεφλουνομίδη, κυκλοσπορίνη (εξαίρεση η χρήση της σε ψωριασική αρθρίτιδα) και υδροξυχλωροκίνη
- Χωρίς σαφή δεδομένα σε ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα (extrapolation από τις συστάσεις της ψωριασικής αρθρίτιδας)

Conventional DMARDs Are Largely Not Effective for the Treatment of Patients with AS

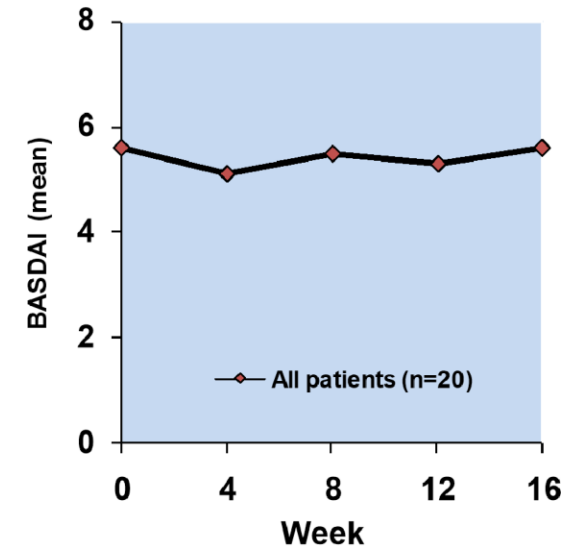
Sulfasalazine¹
2 g/day



Leflunomide²
20 mg/day



Methotrexate³
20 mg/week sc



1. Braun J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1147-53
2. Haibel H et al. Ann Rheum Dis 2005;64:124-6.
3. Haibel H et al. Ann Rheum Dis. 2007;66:419-21.

Etanercept

- Διαλυτός υποδοχέας του TNF
- Μη επίτευξη πρωταρχικού στόχου σε μελέτη φάσης III σε ασθενείς με νόσο Crohn¹
- Αναφορές εμφάνισης ή επιδείνωσης υποκείμενου φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με διάφορες διαγνώσεις²
- Ωστόσο παρόμοιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί και με τη χρήση άλλων anti-TNF παραγόντων³

1. Sandborn WJ et al, Gastroenterology. 2001
2. O'Toole A et al, Dig Dis Sci. 2016
3. Braun J et al, Arthritis Rheum. 2007

Etanercept-πιθανές αιτίες αναποτελεσματικότητας σε IBD

- Αδυναμία να προκαλέσει απόπτωση των κυττάρων του περιφερικού αίματος και των T κυττάρων του εντερικού επιθηλίου¹
- Μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή TNF-α και IFN-γ (“αντιρυθμιστικές ιδιότητες”), ευνοώντας τη φλεγμονή στον βλεννογόνο του εντέρου σχηματισμό κοκκιωμάτων
- Διαφορετική φαρμακοκινητική²

1. E. Toussiro et al. Joint Bone Spine 2012
2. J. Korzenik et al Aliment Pharmacol Ther. 2019

IL-17a inhibitors

- Secukinumab, ixekizumab, brodalumab (receptor antagonist)
- Μη επίτευξη πρωταρχικού στόχου σε μελέτη φάσης II σε ασθενείς με νόσο Crohn¹ υπό Secukinumab
- Έχουν αναφερθεί νέες περιπτώσεις IBD σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλίτιδα που έλαβαν θεραπεία με IL-17²
- Μελέτη που αναλύει δεδομένα από 21 κλινικές δοκιμές από ασθενείς με Ψωρίαση, Ψωριασική Αρθρίτιδα και Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα, έδειξε ότι τα προσαρμοσμένα στην έκθεση ποσοστά επίπτωσης για IBD δεν αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου με τη θεραπεία με Secukinumab³

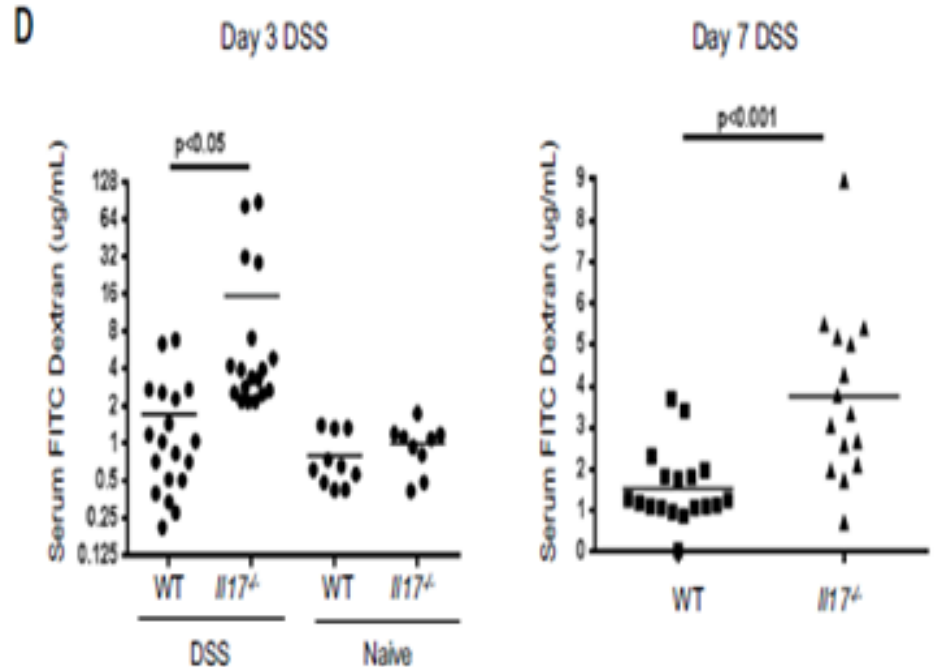
1. Hueber W et al, Gut. 2012

2. Fobelo Lozano MJ et al, J Crohns Colitis 2018

3. Schreiber S et al, Ann Rheum Dis. 2019

Immunity

Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability



an important **protective role** for IL-17 during an acute and active inflammatory response

Lee J et al, Immunity 2015

IL-17a inhibitors

- Αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, με έντονη ευθραυστότητα του εντερικού βλεννογόνου
- Ανισορροπία μεταξύ ενεργοποιημένων και ρυθμιστικών CD4+ T λεμφοκυττάρων
- Μειωμένη έκφραση αντιμικροβιακών πεπτιδίων

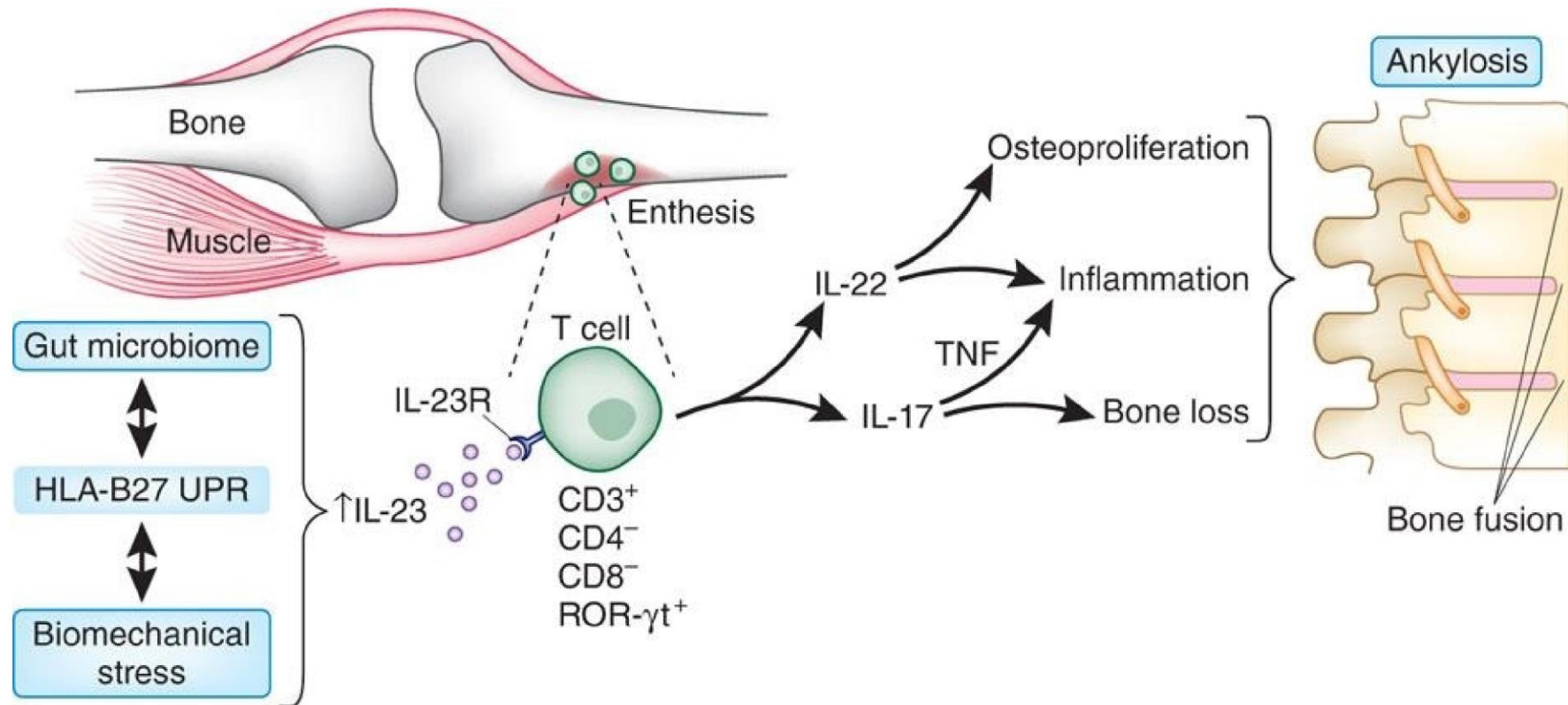
IL 12/23-IL 23

- Ustekinumab
 - Αποτελεσματικό στην περιφερική αρθρίτιδα μόνο που σχετίζεται με IBD ή ψωρίαση
 - Αποτυχία επίτευξης πρωταρχικού στόχου σε 3 μελέτες φάσης III σε ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα¹
- Risankizumab
 - Αποτελεσματικό στην περιφερική ψωριασική αρθρίτιδα
 - Μη επίτευξη πρωταρχικού στόχου σε μελέτη φάσης III σε ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα²

1. Deodhar A et al, Arthritis Rheumatol, 71: 258-270

2. Baeten D et al, Ann Rheum Dis. 2018

IL-23 and Entheseal-Resident T Cells Promote Enthesitis and Osteoproliferation in Spondyloarthritis




IL 12-23 και IL 23- πιθανές αιτίες αναποτελεσματικότητας στον αξονικό σκελετό

- Η IL-17 δεν παράγεται μόνο από κανονικά Th17 κύτταρα αλλά και από ποικιλία εγγενών λεμφοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων MAIT, των κυττάρων γ -δέλτα, των κυττάρων iNKT και ILC3
- Αυτοί οι κυτταρικοί πληθυσμοί εξαρτώνται λιγότερο από την IL-23 για την παραγωγή της IL-17
- Αν και η IL-23 μπορεί να οδηγήσει την παραγωγή IL-17 σε αυτά τα κύτταρα, άλλες κυτταροκίνες όπως η IL-1 και η IL-18 φαίνεται πως διαδραματίζουν πιο ισχυρό ρόλο



Efficacy and safety of guselkumab in biologic-naïve patients with active axial psoriatic arthritis: study protocol for STAR, a phase 4, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial

Dafna D. Gladman^{1*} , Philip J. Mease², Paul Bird³, Enrique R. Soriano⁴ , Soumya D. Chakravarty^{5,6} , May Shawi⁷, Stephen Xu⁸, Sean T. Quinn⁵, Cinty Gong⁵ , Evan Leibowitz⁵, Denis Poddubnyy⁹ , Lai-Shan Tam¹⁰, Philip S. Helliwell¹¹ , Arthur Kavanaugh¹² , Atul Deodhar¹³, Mikkel Østergaard¹⁴  and Xenofon Baraliakos¹⁵ 

Vedolizumab

- Αντικρουόμενα δεδομένα στη βιβλιογραφία
- Περιγραφές για εμφάνιση ή επιδείνωση συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό¹
- Post hoc ανάλυση των μελετών Gemini έδειξε ότι το φάρμακο σχετίστηκε με μειωμένη επίπτωση νέων περιπτώσεων αρθρίτιδας ή επιδείνωση προϋπάρχουσας εντεροπαθητικής αρθρίτιδας²
- Απουσία μελετών σχεδιασμένων για αξονική νόσο

1. Varkas G et al, Ann Rheum Dis. 2017
2. Feagan BG et al, J Crohns Colitis. 2019

Παρουσίαση περιστατικού

- Έναρξη upadacitinib 15 mg/day
- Πολλή καλή ανταπόκριση από το μυοσκελετικό και το έντερο
- Παραμονή ωστόσο της ψωριασικής ονυχίας.....

Συμπεράσματα-Biologics for SpA spectrum

	Axial- Peripheral Disease	CD	UC	Psoriasis
Infliximab, Adalimumab	+	+	+	+
Golimumab	+	-	+	+
Certolizumab	+	+*	-	+
Etanercept	+	-	-	+
IL-17 inh	+	-	-	+
IL-23 inh	Peripheral only	+	-	+
Tofacitinib	+	-	+	+*
Upadacitinib	+	+	+	+*
Filgotinib	+	-	+	-
Vedolizumab	-	+	+	-

