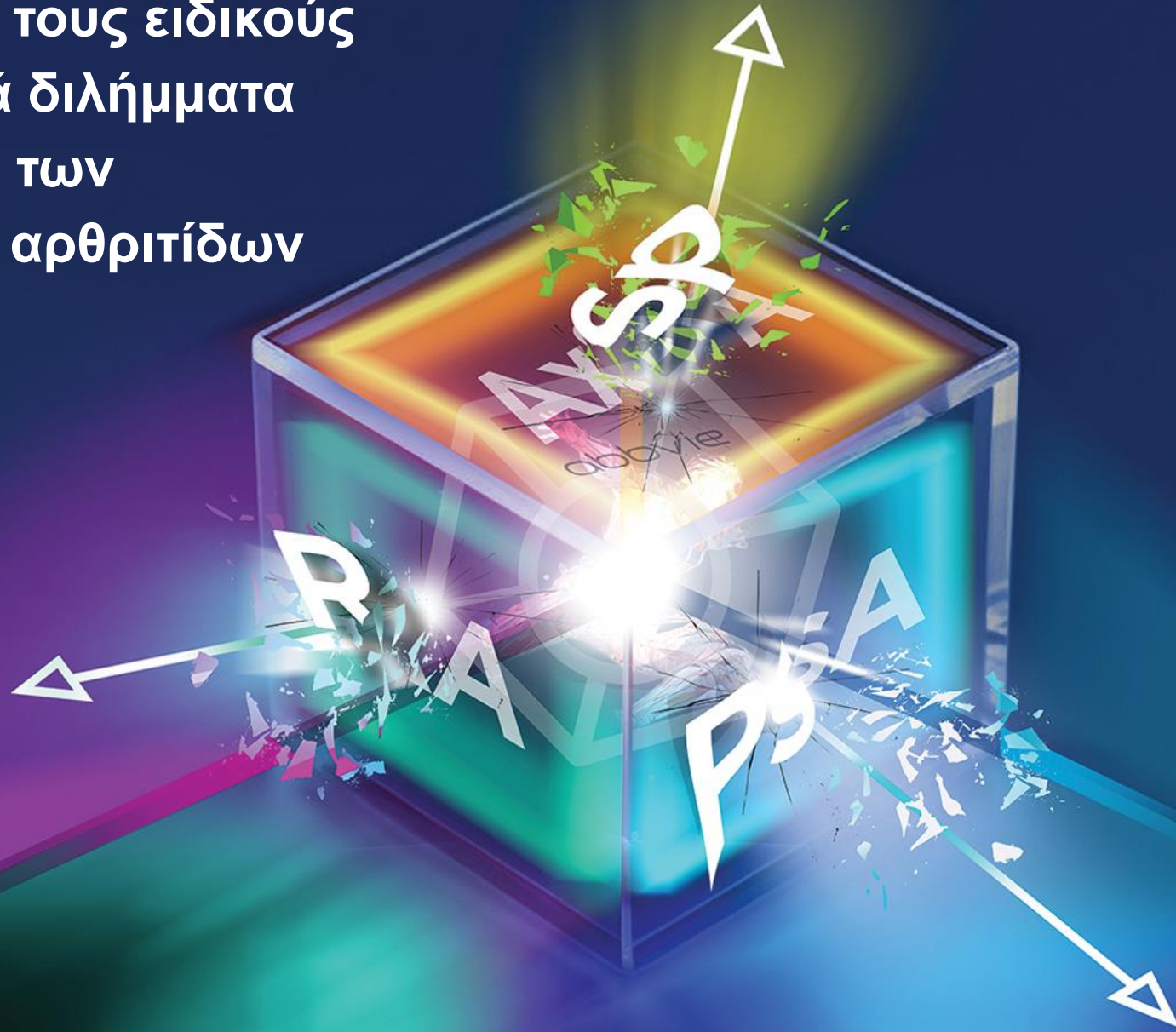


Συζητώντας με τους ειδικούς
τα θεραπευτικά διλήμματα
στη διαχείριση των
φλεγμονωδών αρθριτίδων



ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ:

Ηλιόπουλος Αλέξης

Ρευματολόγος, Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής «ΝΙΜΤΣ», Αθήνα

ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Καρμίρης Κωνσταντίνος

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γαστρεντερολογικό Τμήμα,
Γ.Ν. «Βενιζέλειο-Πανάνειο», Ηράκλειο Κρήτης

Παπαγόρας Χαράλαμπος

Αν. Καθηγητής Ρευματολογίας Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης,
Αλεξανδρούπολη

Ταμπουρατζή Ελευθερία

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Επιμελήτρια Α',
Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Π. «Τζάνειο»

Δήλωση Συμφερόντων

Ηλιόπουλος Αλέξης

Τιμητική αμοιβή από την Abbvie.

Καρμύρης Κωνσταντίνος

Τιμητική αμοιβή από τις Abbvie, Genesis, Janssen, Pfizer για διαλέξεις σε Δορυφορικά Συμπόσια - Ημερίδες & από τις Abbvie, Amgen, Ferring, Galenica, Genesis, Janssen, Pfizer για συμμετοχή σε εκπαιδευτικά προγράμματα και Συμβουλευτικές Επιτροπές

Παπαγόρας Χαράλαμπος

Τιμητική αμοιβή από την Abbvie. Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία: Abbvie, Genesis, Lilly, Pfizer, FARAN, DEMO, ELPEN, Janssen, UCB, Boehringer-Ingelheim, Novartis, MSD, Sobi

Ταμπουρατζή Ελευθερία

Τιμητική αμοιβή από την Abbvie. Speaker, investigator, or advisor for: Leo, UCB, Lilly, Pfizer, Janssen, Amgen, Novartis, Genesis, Galenica, Myllan, Faran

Crohn Disease



Άνδρας

38 ετών

Προεπισκόπηση

- CD από 5ετίας
- Αγωγή με Vedolizumab, καλή εικόνα κολonosκόπησης από 4μήνου

Νέα Συμπτώματα

Από 3μήνου:

- αρθραλγία γονάτων και ποδοκνημικών
- Οσφραλγία

Εργαστηριακές εξετάσεις

- Αιματοκρίτης = 34
- ΤΚΕ = 50
- CRP = 40mg/L



Πώς θα προσεγγίζαμε τον συγκεκριμένο ασθενή;

Θα κάναμε κάποιες επιπλέον εξετάσεις;

Μυοσκελετικές ΕΕΕ

Ο μυοσκελετικός πόνος είναι η συχνότερη ΕΕΕ (9–53%)^{1–4}

Αρθρίτιδα^{4,5}

- Οροαρνητικές SpA
- Συχνότερες σε νόσο παχέος εντέρου (>λεπτού εντέρου)
- NC>ΕΚ
εκτεταμένη>αριστερόπλευρη ΕΚ



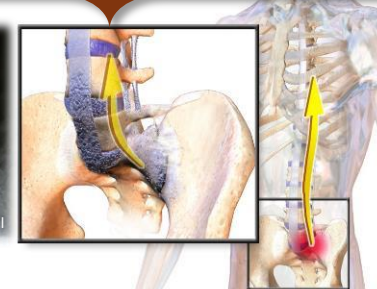
Περιφερική SpA

- Τύπου 1: ολιγοαρθρική (π.χ. γόνατο) σχετίζεται με δραστηριότητα ΙΦΝΕ^{9,10}
- Τύπου 2: πολυαρθρική (π.χ. ΜΚΦ) ανεξάρτητη της δραστηριότητας ΙΦΝΕ^{9,10}



Αξονική SpA

- 20–50% των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν ιερολαγονίτιδα σε απεικόνιση^{5–8}
- Ασυμπτωματική στην πλειονότητα των ασθενών⁵
- 1–7% θα αναπτύξει AS; Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ & HLA-B27 (+) θα αναπτύξουν AS⁵
- Ανεξάρτητη της δραστηριότητας ΙΦΝΕ⁹

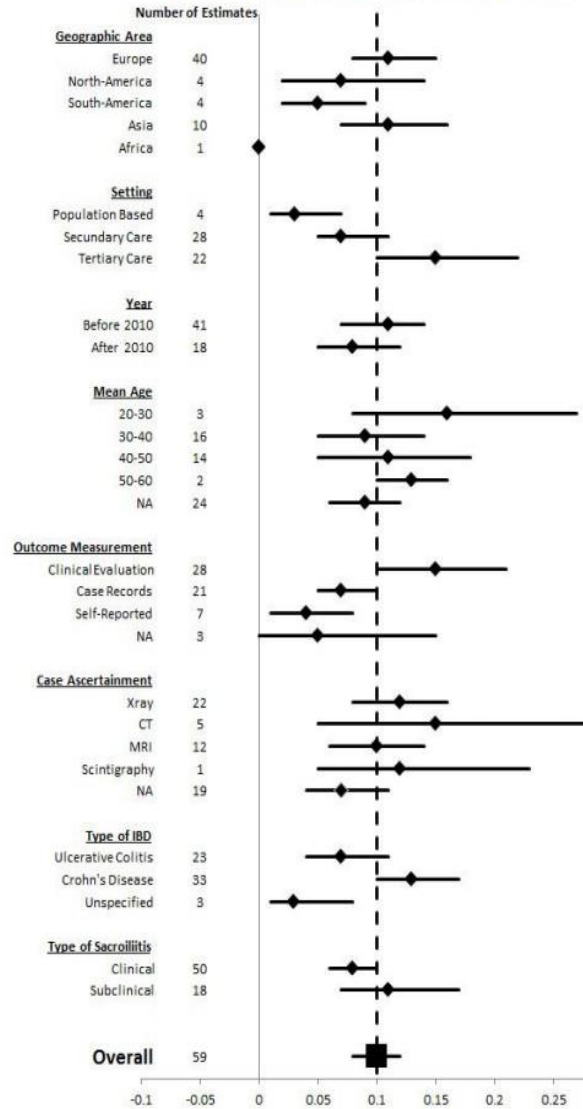


Ankylosing Spondylitis: Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762. - Own work

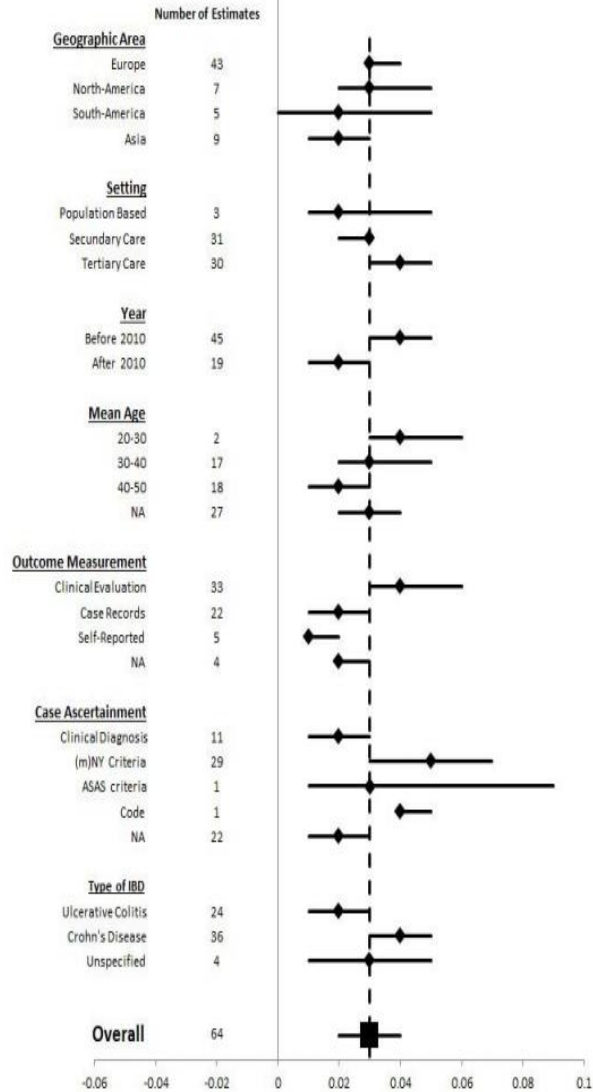
1. Bernstein C, et al. Am J Gastroenterol 2001;96:1116–1122; 2. Isaacs K. Inflamm Bowel Dis 2008;14:S198–199; 3. Aghazadeh R, et al. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1691–1695; 4. Levine J, Burakoff R. Gastroenterol Hepatol (NY) 2011;7:235–241; 5. Orchard T. Curr Gastroenterol Rep 2003;5:512–517. 6. Wright V, Watkinson G. Br Med J 1965;2:675–680; 7. Steer S, et al. J Rheumatol 2003;30:518–522. 8. Orchard T, et al. Gastroenterology 2002;122:1298; 9. Vavricka S, et al. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1982–1992; 10. Orchard T, et al. Gut 1998;42:387–391

10%

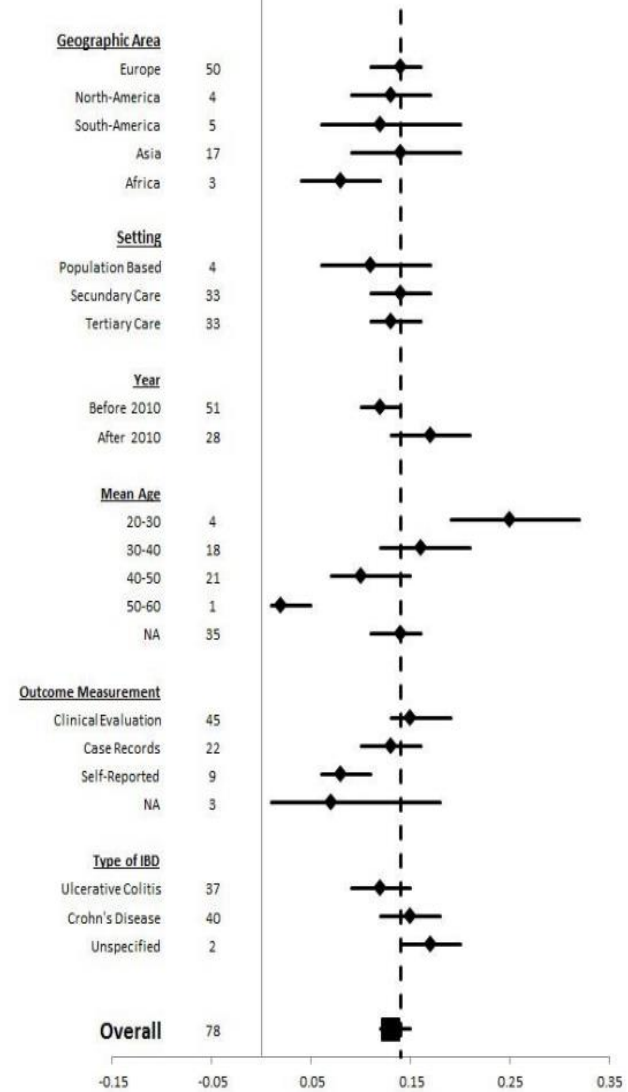
Prevalence of Sacroiliitis in IBD Patients



Prevalence of Ankylosing Spondylitis in IBD Patients



Prevalence of Peripheral Arthritis in IBD Patients





- ΕΕΕ: **33.1%** (615/1860)
- Διάμεση [IQR] ηλικία στη dx της 1^{ης} ΕΕΕ : 32.0 [22.4-45.4] έτη
- Τουλάχιστον 1 ΕΕΕ προ της ΙΦΝΕ: **38.6%** (238/615)
- Συχνότερες σε ασθενείς με dx ΙΦΝΕ σε νεαρή ηλικία (<30 έτη, $p=0.032$)
- ΙΦΝΕ(+) στην οικογένεια: 221/1859 (11.9%). Μεταξύ αυτών, μόνο 25/176 (14.2%) είχαν (+) οικογενειακό ιστορικό ΕΕΕ

Προσέγγιση Γαστρεντερολόγου

- Η διάγνωση είναι κυρίως **κλινική** (από Ρευματολόγο)
- **Δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ/CRP):** μπορεί να είναι φυσιολογικοί (~50%)
- **Απεικόνιση**
Ro: συνήθως φυσιολογική
U/S: βοηθητικό από έμπειρο εξεταστή (δεν υπερτερεί μιας καλής κλινικής εξέτασης)
MRI: ακριβή εξέταση, σπάνια χρησιμοποιείται στη διάγνωση
- **«Ανοσολογικοί» δείκτες**
ANA, RF, anti-CCP: μόνο για αποκλεισμό συνυπάρχουσας νόσου(από Ρευματολόγο)
- **Γαστρεντερολόγος:** βασικές ερωτήσεις σχετικά με τη φύση των ενοχλήσεων και οδηγία για διενέργεια Ro λεκάνης – ιερολαγονίων αρθρώσεων



**Άρα θα απευθυνόμασταν στον ρευματολόγο
σε αυτό το στάδιο της ασθένειας...**

Προσέγγιση Ρευματολόγου

1. Μήπως έχει ΦΝΕ-ΣΠΑ;
2. Ποια είναι τα χαρακτηριστικά και η ενεργότητα της νόσου στον ασθενή;
3. Πώς επιδρά η θεραπεία της νόσου του Crohn που λαμβάνει στα μυοσκελετικά συμπτώματα;
4. Ποια θα πρέπει να είναι η θεραπεία των μυοσκελετικών εκδηλώσεών της;

Μυοσκελετική προσβολή σε ΦΝΕ (ΦΝΕ-ΣΠΑ)


Τύπος προσβολής	Σύνολο	N. Crohn	Ελκώδης κολίτιδα
Αξονική προσβολή			
Φλεγμονώδες σπονδυλικό άλγος	5,2-42%		
Ιερολαγονίτιδα	10%	13%	7%
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	3%	4%	2%
Περιφερική αρθρίτιδα	13%	15%	12%
Δακτυλίτιδα	1-54%	<i>Παρόμοια συχνότητα μεταξύ NC & EK</i>	
Ενθεσίτιδα		0-5%	2-4%



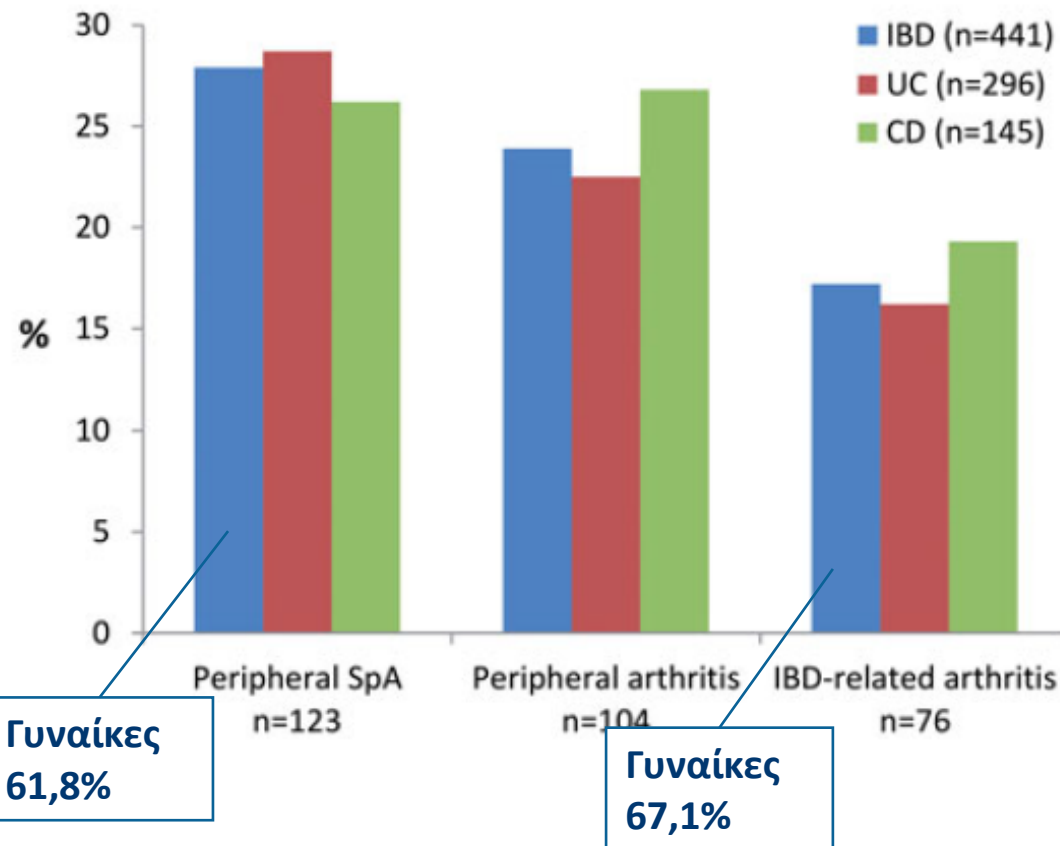
* Ψωριασικές πλάκες



Peripheral arthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease. Results from 20 years of follow-up in the IBSEN study

Alvilde Maria Ossum^{a,b}, Øyvind Palm^c, Milada Cvancarova^d, Inger Camilla Solberg^a, Morten Vatn^e, Bjørn Moum^{a,b}, Marte Lie Høivik^a  and the IBSEN study group

- Κοόρτη εισδοχής IBD
- Ρευματολογική εκτίμηση και ερωτηματολόγιο
- Έκβαση: αποκλειστικά περιφερική αρθρίτιδα IBD (ιατρός) και αποκλειστικά περιφερική ΣΠΑ (ASAS)
- Τα 20 έτη συμπλήρωσαν 441 ασθενείς



Δεν υπήρχε διαφορά στην έκταση, το χαρακτήρα ή την ενεργότητα της IBD μεταξύ ασθενών με και χωρίς περιφερική αρθρίτιδα

Βήμα 1^ο: «Επαγρύπνηση»

Table 1. Proposed “red flags” to consider further investigation for concomitant IBD or SpA.

Red flags for IBD	Red flags for SpA
Chronic diarrhoea for more than 4 weeks	Back pain (for more than 3 months)
Abdominal pain for more than 3 months	Recurrent or chronic (more than 3 months) peripheral joint pain or swelling
Nocturnal diarrhoea or abdominal pain	Inflammatory spinal pain: age at onset younger than 40 years, insidious onset, improvement with exercise, not improvement with rest, pain at night
Rectal bleeding (not due to haemorrhoids)	Finger swelling (ie, dactylitis) ever
Perianal fistula or abscesses, recurrent oral aphthosis	Heel pain (ie, enthesitis) ever
Unexplained constitutional symptoms: weight loss, fever, anaemia	Family history of SpA*
Family history of IBD	

* First- or second-degree relatives with IBD, AS, psoriasis, acute uveitis or reactive arthritis
IBD, inflammatory bowel disease; SpA, spondyloarthritis; AS, ankylosing spondylitis.

Βήμα 2^ο: Διάγνωση

Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Οσφυαλγία (ηλικία έναρξης <45 έτη,
διάρκεια ≥3 μήνες) και

Ενδείξεις ιερολαγονίτιδας
στην MRI ή τις απλές
ακτινογραφίες και
τουλάχιστον 1 κριτήριο
από το πλαίσιο A

ή
HLA-B27 (+) και
τουλάχιστον 2 άλλα
κριτήρια από το πλαίσιο A

Πλαίσιο A

1. Φλεγμονώδης οσφυαλγία
2. Αρθρίτιδα
3. Ενθεσίτιδα της πτέρνας
4. Δακτυλίτιδα
5. Ραγοειδίτιδα
6. Ψωρίαση
7. Νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτιδα
8. Καλή απάντηση στα ΜΣΑΦ
9. Οικογενειακό ιστορικό σπονδυλαρθρίτιδας
10. Αυξημένη CRP
11. HLA-B27 (+)

Περιφερική Σπονδυλαρθρίτιδα

Αρθρίτιδα ή Ενθεσίτιδα ή Δακτυλίτιδα
(χωρίς οσφυαλγία παρούσα) και

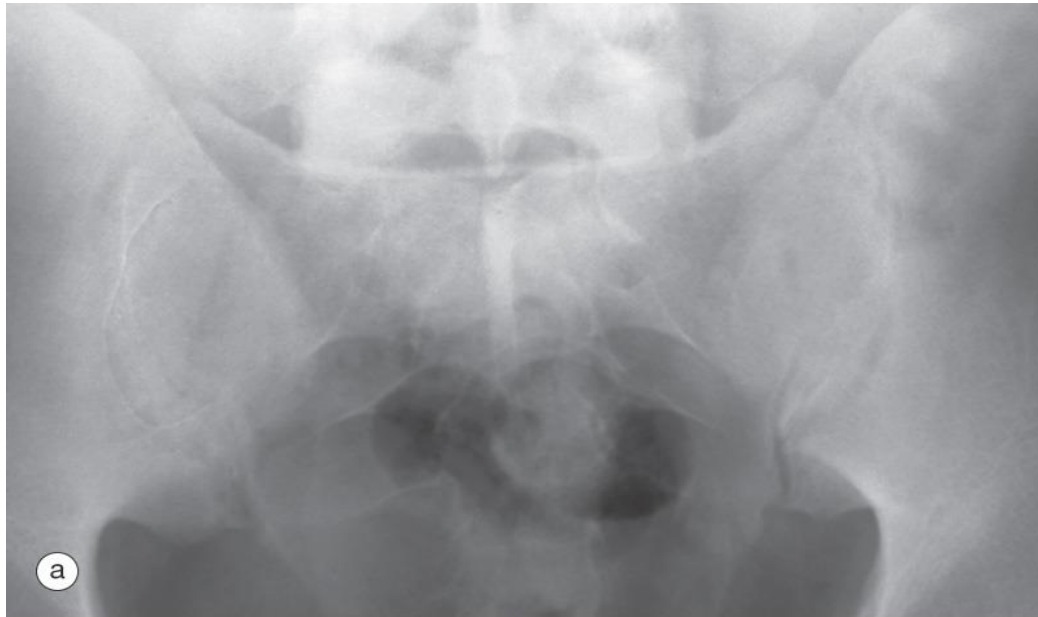
Τουλάχιστον 1 από:

1. Ενδείξεις ιερολαγονίτιδας στην MRI ή τις απλές ακτινογραφίες
2. Νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτιδα
3. Ψωρίαση
4. Ραγοειδίτιδα
5. Προηγούμενα λοιμώξη
6. HLA-B27 (+)

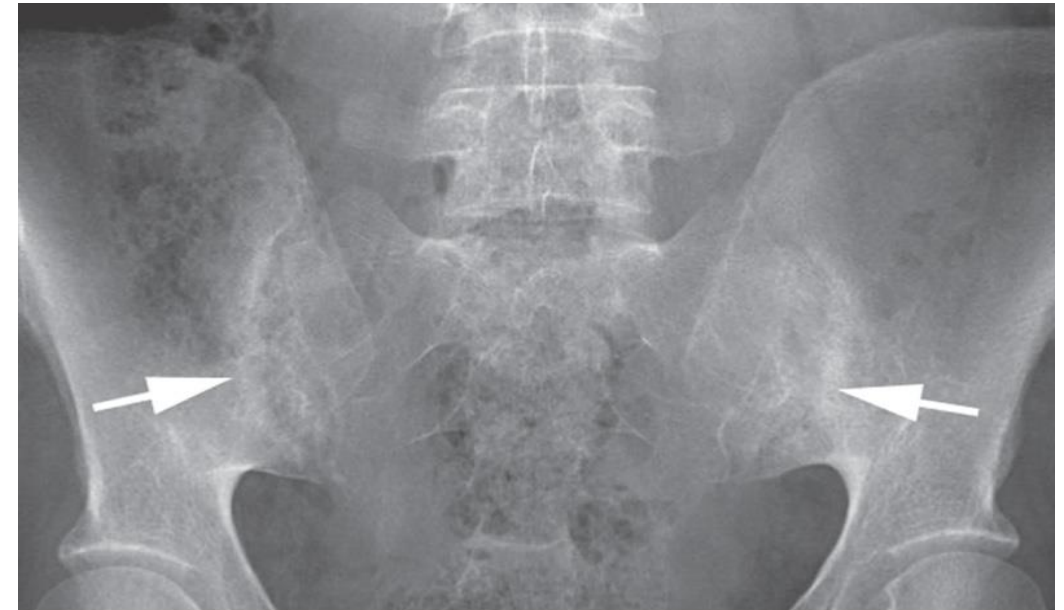
ή
Τουλάχιστον 2 από :

1. Αρθρίτιδα
2. Ενθεσίτιδα
3. Δακτυλίτιδα
4. Φλεγμονώδης οσφυαλγία οποτεδήποτε
5. Οικογενειακό ιστορικό σπονδυλαρθρίτιδας

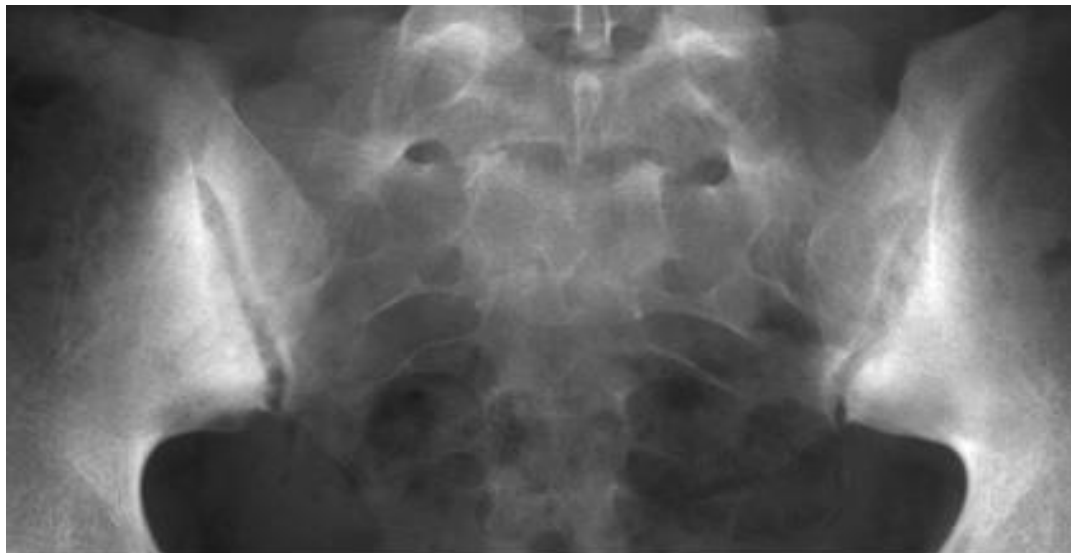
Ιερολαγονίτιδα: Ακτινογραφία ιερολαγονίων



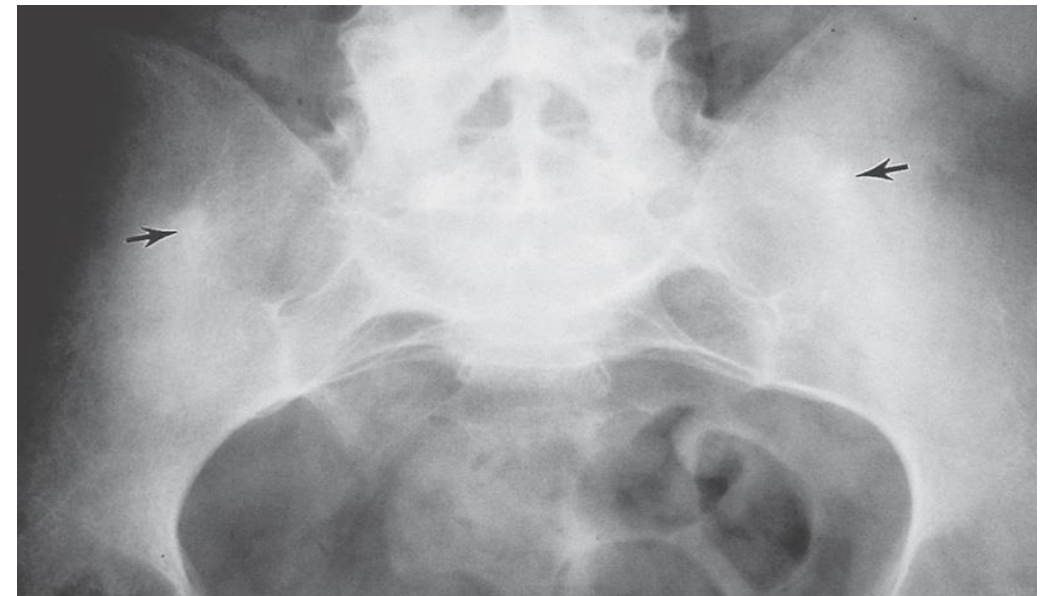
© Elsevier 2008. Hochberg et al: Rheumatology.



© Elsevier 2008. Hochberg et al: Rheumatology.



Elsevier items and derived items © 2005 by Elsevier Inc.

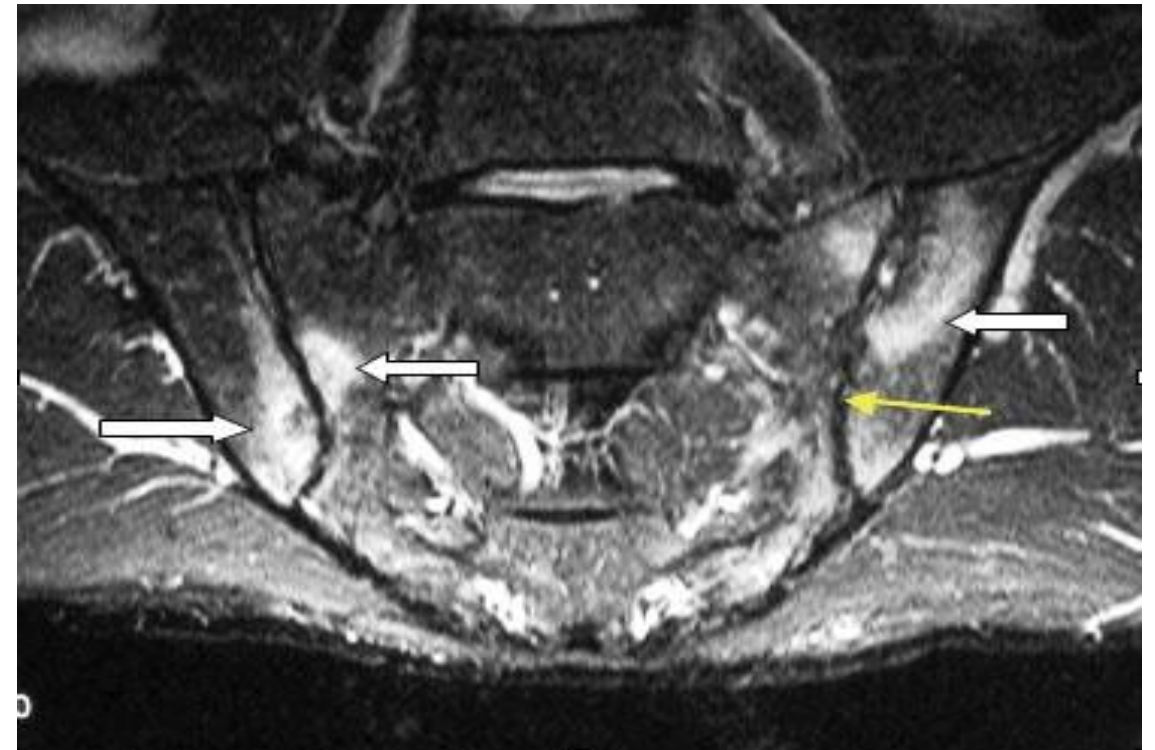


© Elsevier 2008. Hochberg et al: Rheumatology.

Ιερολαγονίτιδα στο MRI ιερολαγονίων



© Elsevier 2008, Hochberg et al: Rheumatology

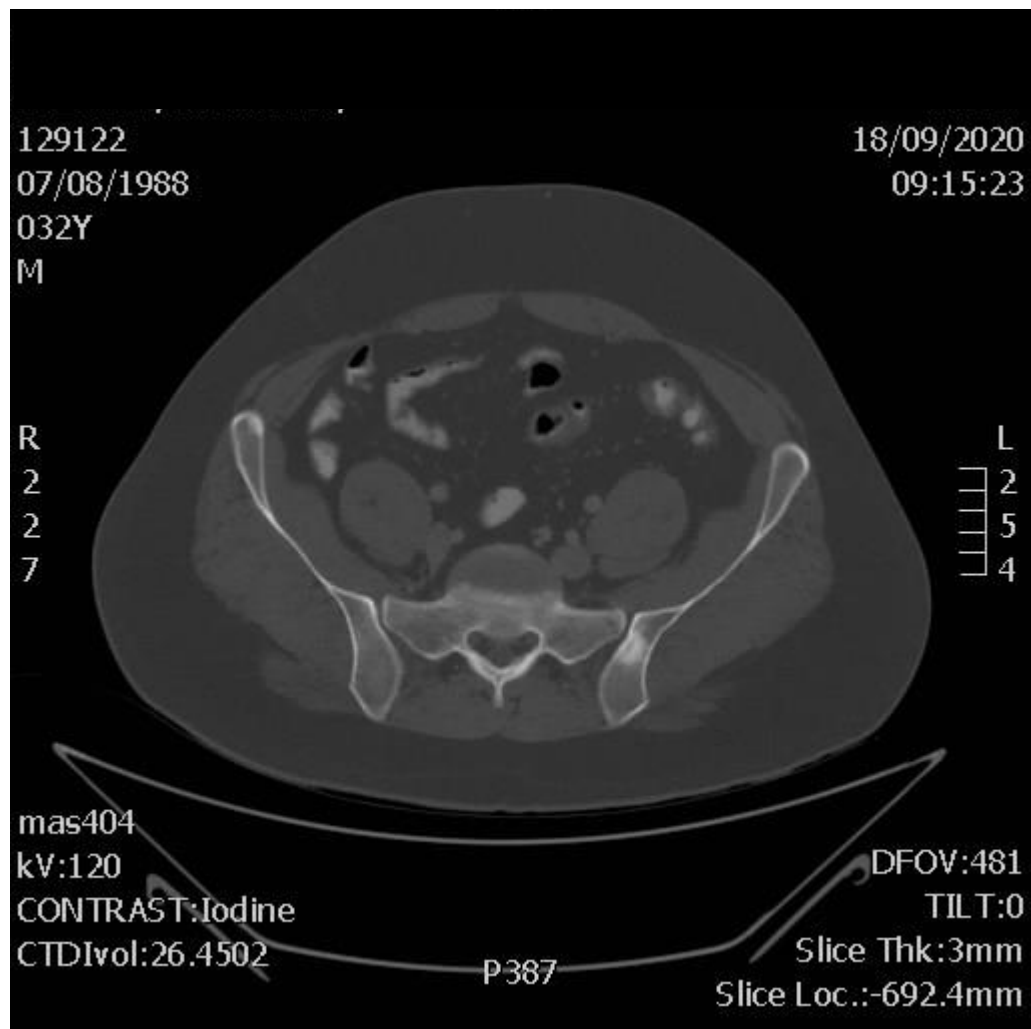


Ακτινογραφία χωρίς ιερολαγονίτιδα

MRI με ιερολαγονίτιδα

Μη ακτινογραφική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Ιερολαγονίτιδα στη CT κοιλίας



Εργαστηριακός έλεγχος

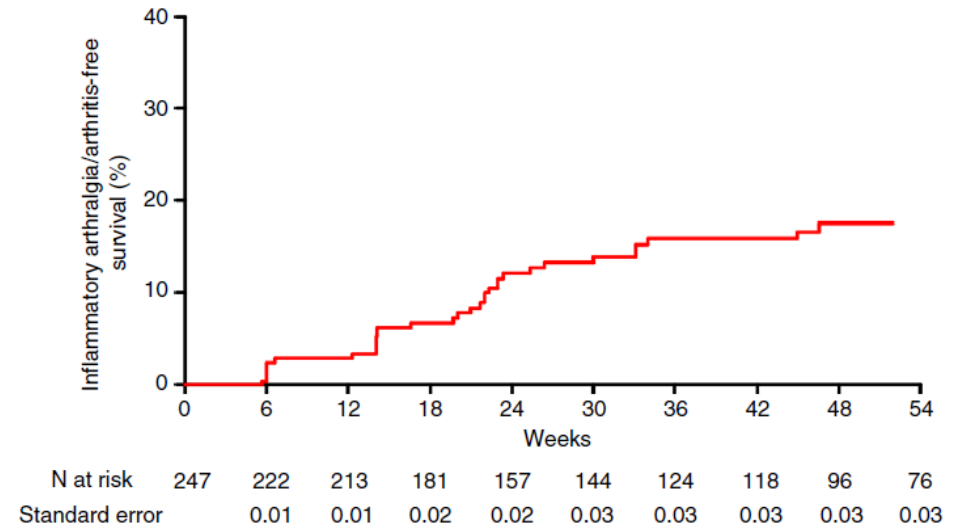
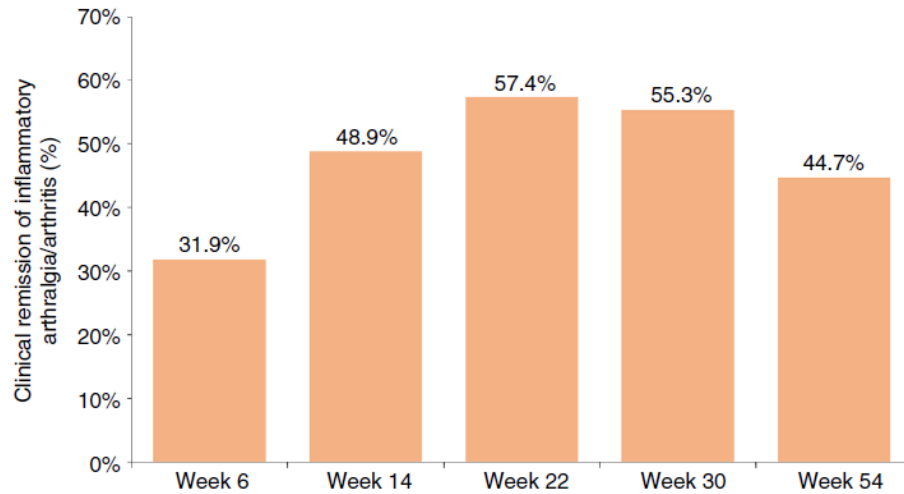
- **Ενδεχομένως αύξηση CRP & ΤΚΕ**

- 40% των ασθενών με ΑΣ & ΨΑ έχουν χαμηλές τιμές
- Μπορεί να είναι αυξημένα λόγω ενεργού εντερικής φλεγμονής!

HLA B27

Ομάδα	Επιπολασμός HLA B27 (%)
Γενικός ελληνικός πληθυσμός	1-2,5
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	90
Αντιδραστική αρθρίτιδα	40-80
Νεανική σπονδυλαρθρίτιδα	70
Εντεροπαθητική αρθρίτιδα	35-75
Ψωριασική αρθρίτιδα	40-50
Αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα	70

Το Vedolizumab έχει αντικρουόμενα δεδομένα στις σκελετικές εκδηλώσεις



Προγνωστικοί παράγοντες ύφεσης (MV)

- Ύφεση ΦΝΕ
- Πρόσφατης έναρξης αρθραλγία/ίτιδα (<3,5 μήνες)

Προγνωστικοί παράγοντες de novo αρθραλγίας/ίτιδας

- N. Crohn
- Προϋπάρχουσα ΑΣ

Crohn Disease



Άνδρας

38 ετών



Εξέλιξη Νόσου..

X-ray: διαπιστώνεται ιερολαγονίτιδα αμφοτερόπλευρη

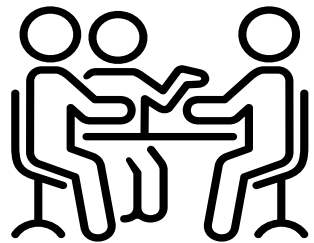


Ερμηνεία εργαστηριακών κι απεικονιστικών εξετάσεων πρώτης γραμμής:

ποιος τα ερμηνεύει;



Τι θεραπεία θα επιλέγαμε να δώσουμε;



Let's discuss!

- 1) Θα χορηγηθεί σχήμα από του στόματος πρεδνιζολόνης και θα γίνει επανεκτίμηση σε ένα μήνα
- 2) Θα προστεθούν υποδόριες ενέσεις μεθοτρεξάτης (15mg/εβδομάδα)
- 3) Θα γίνει διακοπή του vedolizumab και θα χορηγηθεί adalimumab
- 4) Θα γίνει διακοπή του vedolizumab και θα χορηγηθεί infliximab
- 5) Θα γίνει διακοπή του vedolizumab και θα χορηγηθεί upadacitinib

Προσέγγιση Γαστρεντερολόγου

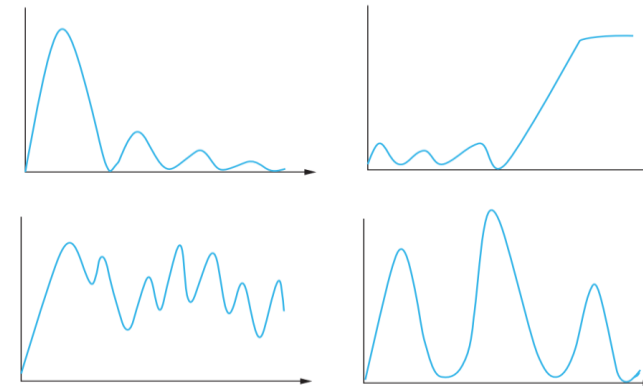
- 1) Θα χορηγηθεί σχήμα από του στόματος πρεδνιζολόνης και θα γίνει επανεκτίμηση σε ένα μήνα
- 2) Θα προστεθούν υποδόριες ενέσεις μεθοτρεξάτης (15mg/εβδομάδα)
- 3) Θα γίνει διακοπή του vedolizumab και θα χορηγηθεί adalimumab**
- 4) Θα γίνει διακοπή του vedolizumab και θα χορηγηθεί infliximab
- 5) Θα γίνει διακοπή του vedolizumab και θα χορηγηθεί upadacitinib**

Η επίτευξη ύφεσης των ΕΕΕ δεν ακολουθεί πάντα παράλληλη πορεία με την επίτευξη ύφεσης της πεπτικής νόσου

ΕΕΕ	Παράλληλη πορεία με ΙΦΝΕ	Διακριτή πορεία από τις ΙΦΝΕ	Μεικτή σχέση με την ενεργό ΙΦΝΕ
Αξονική SpA		✓	
Περιφερική SpA	✓ (ολιγοαρθρική)	✓ (πολυαρθρική)	
Οζώδες ερύθημα	✓		
Γαγγραινώδεις πυόδερμα			✓
Σύνδρομο Sweet's	✓		
Αφθώδης στοματίτις	✓		
Επισκληρίτις	✓		
Ραγοειδίτις			✓
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα			✓

IBSEN cohort (20y FU): Η παρουσία AS συσχετίστηκε με μακροχρόνια ενεργό νόσο

	Chronic back pain <i>n</i> = 220	Inflammatory back pain [ASAS] <i>n</i> = 54	Axial spondyloarthritis <i>n</i> = 36	Ankylosing spondylitis <i>n</i> = 21	Patients without back complaints <i>n</i> = 242
Females	129 [58.6]*	35 [64.8]*	17 [47.2]	8 [38.1]	102 [42.1]
Age, median [range]	53.7 [27.4–85.2]*	51.1 [36.6–72.2]	50.0 [32.7–85.2]	52.4 [32.6–83.2]	48.8 [28.8–94.0]
UC [<i>n</i> = 314]	145 [46.2]	31 [9.9]	19 [6.1]	13 [4.1]	164 [52.2]
UC extent					
Proctitis/left-sided	76 [52.4]	18 [58.1]	10 [52.6]	6 [46.2]	80 [48.8]
Extensive colitis	69 [47.6]	13 [41.9]	9 [47.4]	7 [53.8]	84 [51.2]
UC onset < 40 years	92 [63.4]	22 [71.0]	13 [68.4]	8 [61.5]	118 [72.0]
CD [<i>n</i> = 156]	75 [48.1]	23 [14.7]	17 [10.9]	8 [5.1]	78 [50.0]
CD onset < 40 years	54 [72.0]*	21 [91.3]	14 [82.4]	7 [87.5]	69 [88.5]
CD location					
Ileal	10 [13.3]	3 [13.0]	2 [11.8]	0	13 [16.7]
Colonic	21 [28.0]	6 [26.1]	3 [17.6]	1 [12.5]	22 [28.2]
Ileocolonic	44 [58.7]	14 [60.9]	12 [70.6]	7 [87.5]	43 [55.1]
CD behaviour					
Non-stricturing, non- penetrating	35 [46.7]*	9 [39.1]	7 [41.2]	5 [62.5]	21 [26.9]
Stricturing/penetrating	40 [53.3]*	14 [60.9]	10 [58.8]	3 [37.5]	57 [73.1]
IBD activity curves [C]					
C1	137 [62.3]	28 [51.9]	16 [44.4]*	10 [47.6]	168 [69.4]
C3/C4	68 [30.9]	20 [37.0]	16 [44.4]*	8 [38.1]	67 [27.7]
Medication ever used					
Corticosteroids	130 [59.1]	37 [68.5]	24 [66.7]	14 [66.7]	139 [57.4]
Biologics	22 [10.0]	9 [16.7]	6 [16.7]	3 [14.3]	23 [9.5]
Immunomodulators	51 [23.2]	16 [29.6]	13 [36.1]	7 [33.3]	61 [25.2]
HLA-B27 positive	30 [13.6]	14 [25.9]*	25 [69.4]*	12 [57.1]*	17 [7.0]
NOD 2	12 [5.5]	2 [3.7]	0	0	13 [5.4]

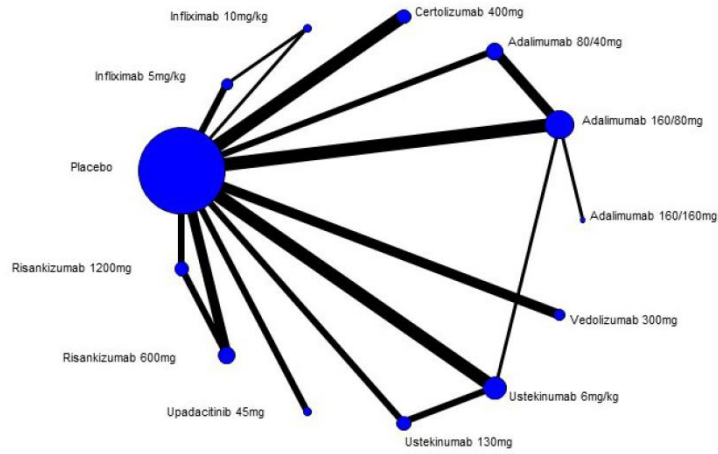
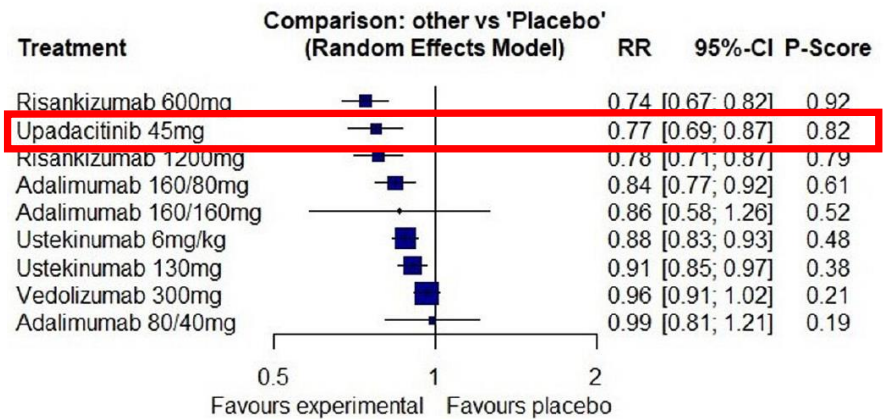


Φαρμακευτικές επιλογές στη μέτρια-σοβαρή ΙΦΝΕ

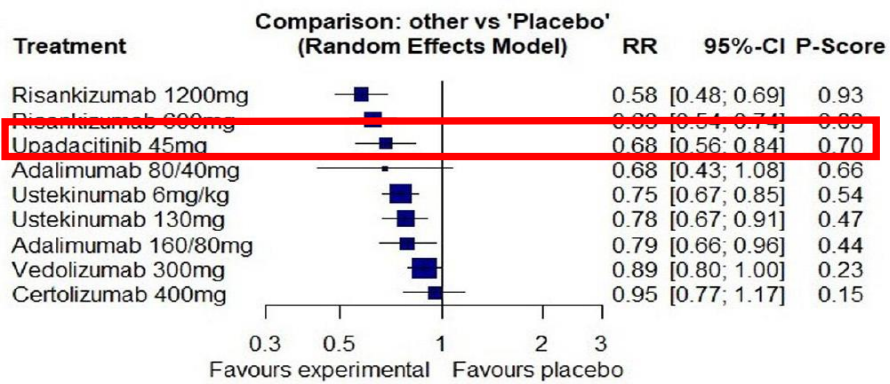
Αγωγή	Επαγωγή ύφεσης	Διατήρηση ύφεσης	Λοιπές ενδείξεις
Κορτικοστεροειδή	NC, EK	X	
Θειοπυρίνες	X	NC, EK	
Μεθοτρεξάτη	NC	NC	
Anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab)	NC, EK	NC, EK	Psoriasis, PsA, SpA, RA, uveitis
Anti-integrins (vedolizumab)	NC, EK	NC, EK	
Anti-IL12/23 p40 (ustekinumab)	NC, EK	NC, EK	Psoriasis, PsA
JAK αναστολείς (tofacitinib, upadacitinib)	NC, EK	NC, EK	RA, SpA, PsA
Τροποποιητές S1P υποδοχέων (ozanimod)	EK	EK	MS

Μετα – ανάλυση δικτύου: 2^η γραμμή βιολογική θεραπεία σε ασθενείς που έχουν λάβει βιολογικό παράγοντα

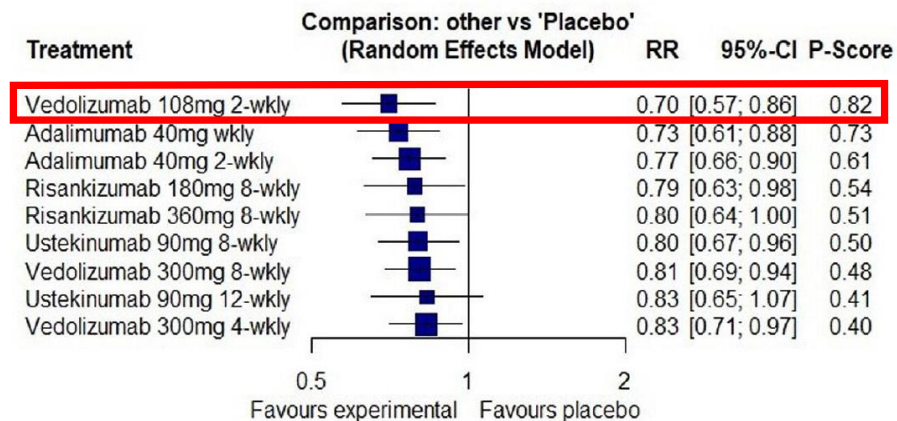
Forest plot for failure to achieve clinical remission



Forest plot for failure to achieve clinical response



Forest plot for failure to maintain clinical remission



Προσέγγιση Ρευματολόγου

Πώς επιλέγω θεραπεία για τη μυοσκελετική προσβολή της ΣΠΑ-ΙΦΝΕ;

- Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες
- Δεδομένα από τις μελέτες στην ΑΣ και την ΨΑ

Διαθέσιμες θεραπείες για ΦΝΕ & ΣΠΑ

	Drug	Crohn's disease	Ulcerative colitis	Axial spondyloarthritis	Peripheral spondyloarthritis
COX-1 and COX-2	Long-term NSAIDs				
Conventional DMARDs	Sulfasalazine				
Conventional DMARDs	Methotrexate				
Conventional DMARDs	Leflunomide				
Conventional DMARDs	Azathioprine				
TNF	Infliximab and adalimumab				
TNF	Etanercept				
TNF	Golimumab				
$\alpha 4\beta 7$	Vedolizumab				
IL-17A	Secukinumab, ixekizumab, and bimekizumab				
IL-12 and IL-23	Ustekinumab				
IL-23	Risankizumab				
IL-23	Guselkumab				
IL-23	Mirikizumab				
JAK1	Upadacitinib				
JAK1	Filgotinib				
JAK1 and JAK3	Tofacitinib				
S1P	Ozanimod				

Observational Study

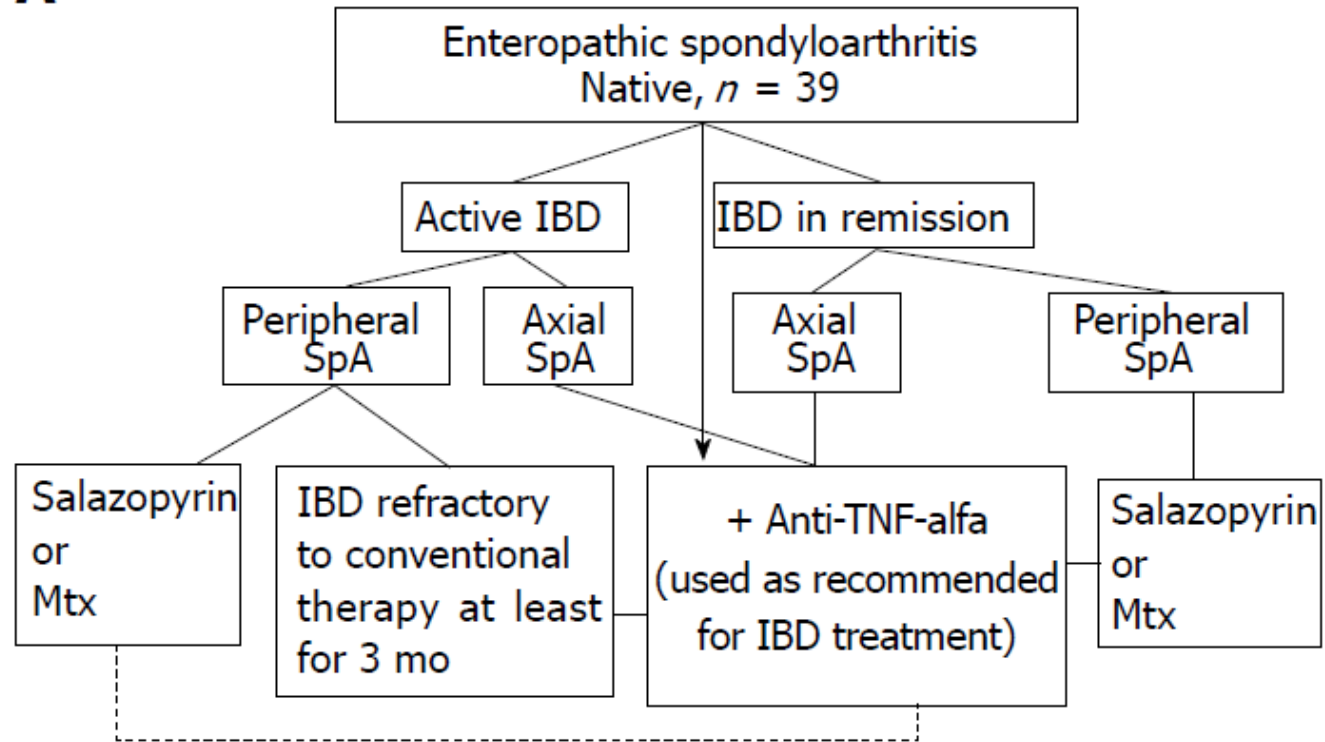
Adalimumab efficacy in enteropathic spondyloarthritis: A 12-mo observational multidisciplinary study

Michele Maria Luchetti, Devis Benfaremo, Francesco Ciccia, Laura Bolognini, Monia Ciferri, Alessia Farinelli, Matteo Rossini, Piergiorgio Mosca, Giovanni Triolo, Armando Gabrielli

- **Κοόρτη 52 ασθενών με ΣΠΑ-ΦΝΕ**
 - Κυρίως αξονική 58%
 - Περιφερική 42%
 - Νόσος Crohn 60%
 - Ελκώδης κολίτιδα: 40%
- **Συνδυασμένη εκτίμηση Γαστρεντερολόγου & Ρευματολόγου**
 - Ενεργός ΦΝΕ;
 - Αξονική ΣΠΑ;
 - Περιφερική ΣΠΑ;
- **SSZ (ή MTX) ή Adalimumab**
- **Adalimumab όπως στη γαστρεντερολογική δοσολογία**

Αλγόριθμος θεραπείας ΙΦΝΕ-ΣΠΑ από ομάδα ρευματολόγου-γαστρεντερολόγου

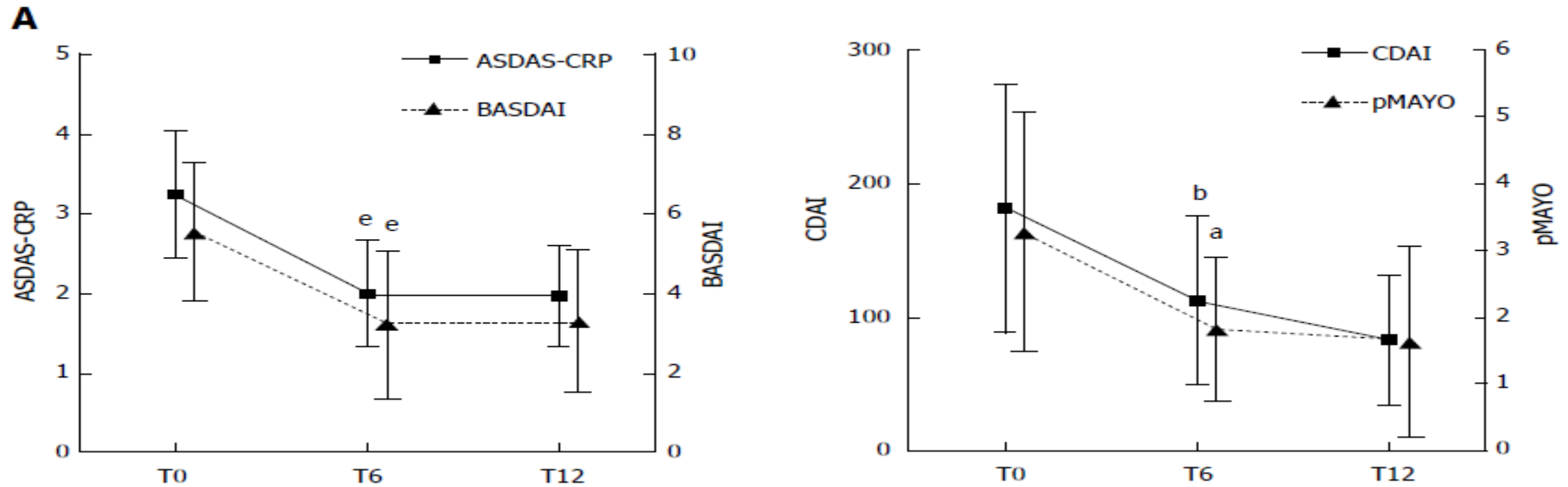
A



Observational Study

Adalimumab efficacy in enteropathic spondyloarthritis: A 12-mo observational multidisciplinary study

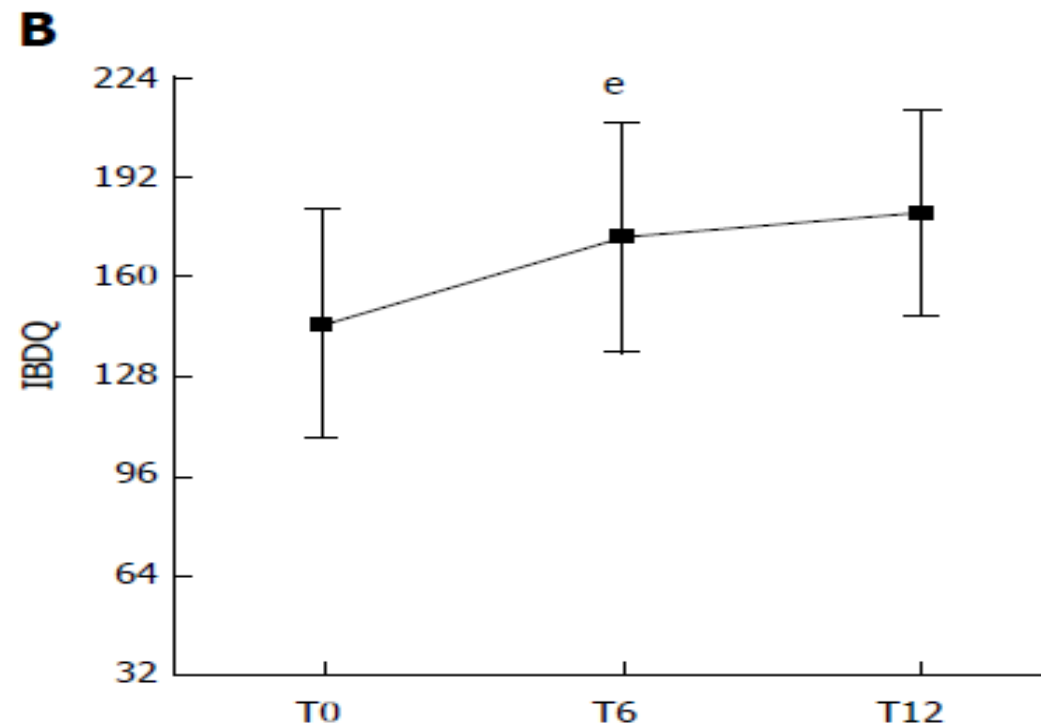
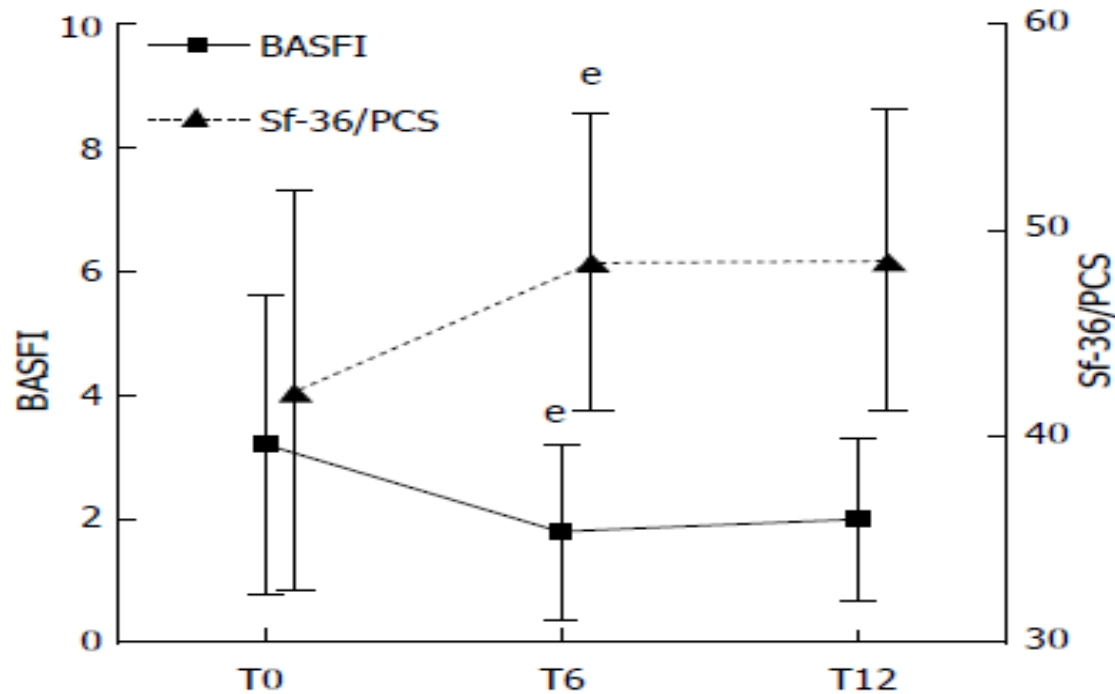
Michele Maria Luchetti, Devis Benfaremo, Francesco Ciccia, Laura Bolognini, Monia Ciferri, Alessia Farinelli, Matteo Rossini, Piergiorgio Mosca, Giovanni Triolo, Armando Gabrielli



Observational Study

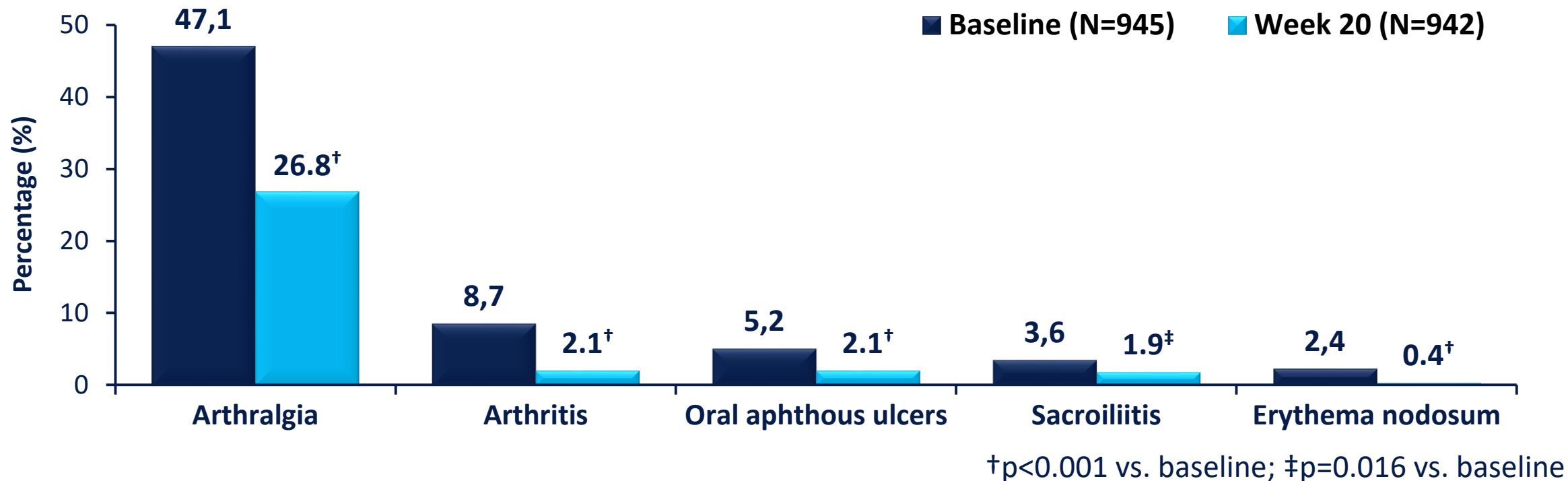
Adalimumab efficacy in enteropathic spondyloarthritis: A 12-mo observational multidisciplinary study

Michele Maria Luchetti, Devis Benfaremo, Francesco Ciccia, Laura Bolognini, Monia Ciferri, Alessia Farinelli, Matteo Rossini, Piergiorgio Mosca, Giovanni Triolo, Armando Gabrielli



Από κοινού παρακολούθηση και θεραπεία

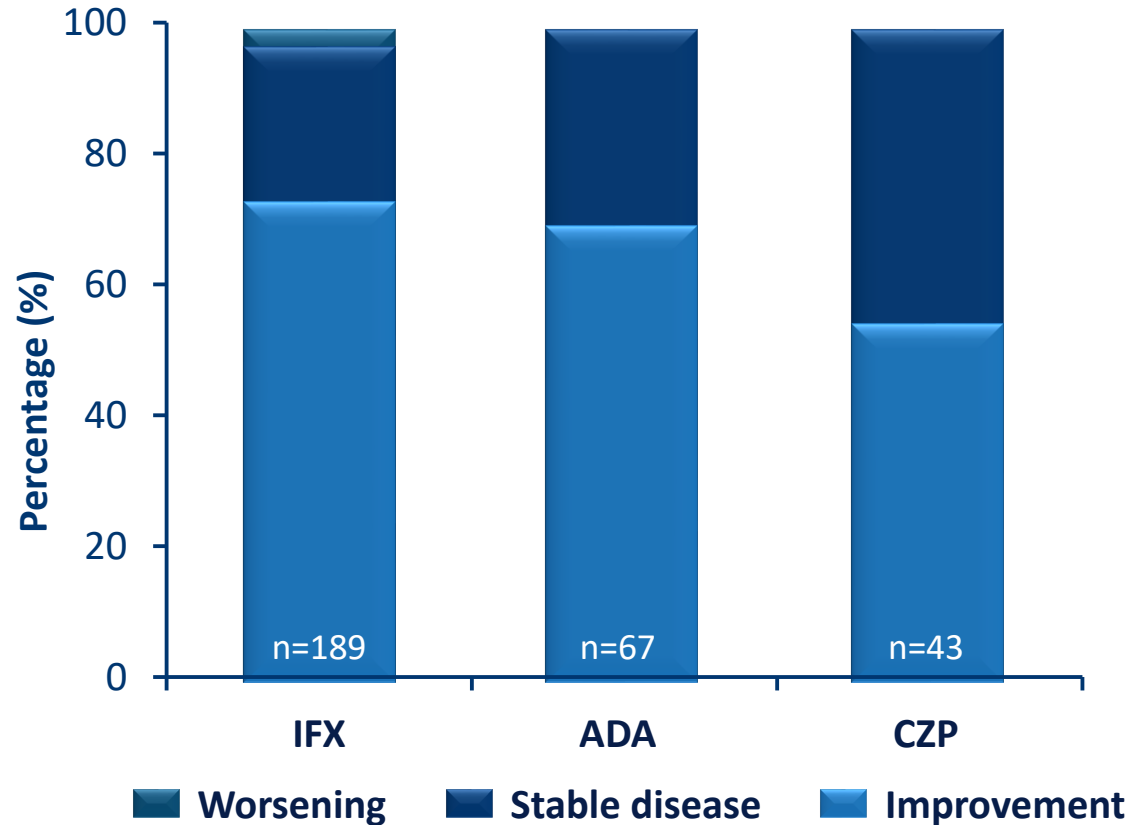
Η μελέτη CARE στη νόσο Crohn: επίδραση του adalimumab στις ΕΕΕ



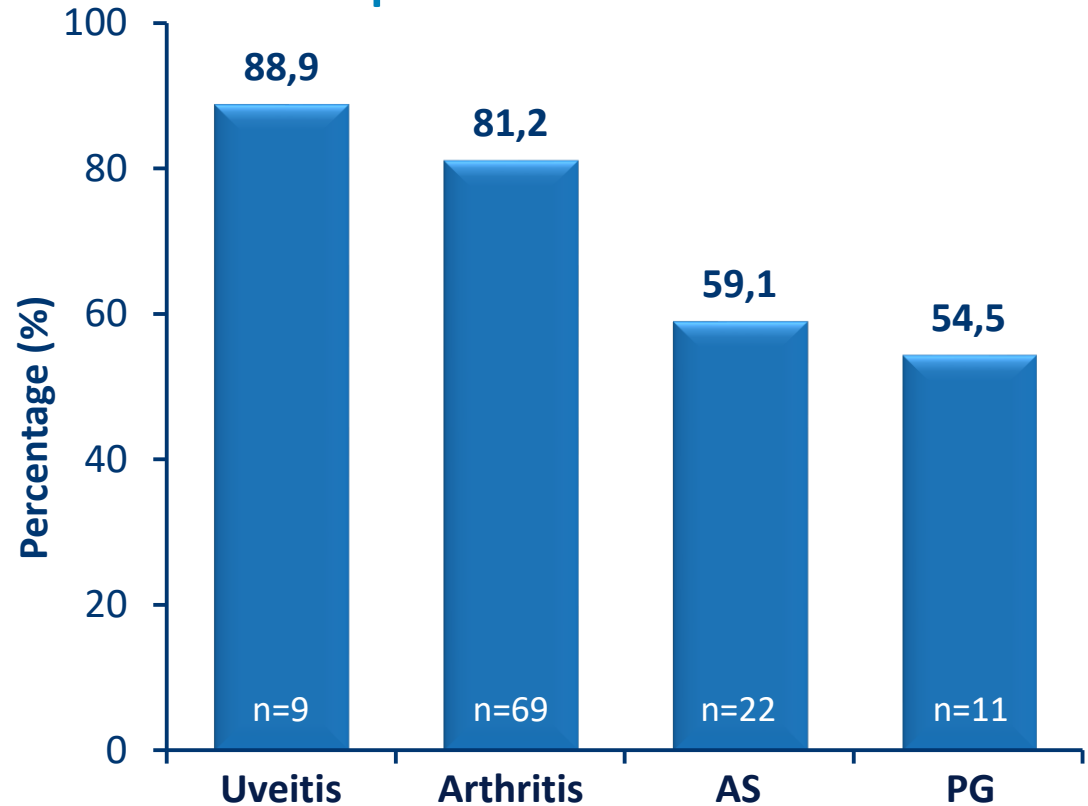
- Η ύφεση ≥ 1 ΕΕΕ ήταν συχνότερη σε ασθενείς με ύφεση της CD την εβδομάδα 20
- 88% όσων είχαν ύφεση vs 71% όσων δεν είχαν ύφεση, $p < 0.001$
- Η ύφεση των ΕΕΕ ήταν εξίσου συχνή ανεξάρτητα από την προηγούμενη χρήση infliximab

Anti-TNF θεραπεία για ΕΕΕ στην ελβετική IBD Cohort (SIBDC)

Overall outcome of anti-TNF treatment



Anti-TNF response rates in patients treated for EIMs



- 299 αντι-TNFα θεραπείες σε 213 ασθενείς με 355 ΕΕΕ
- 69% των ασθενών έλαβαν 1 TNFi, 21.6% 2 TNFi, 9.4% 3 TNFi

Το Uradacitinib στις εξωεντερικές εκδηλώσεις της ν. Crohn

Δεδομένα από τη μελέτη CELEST

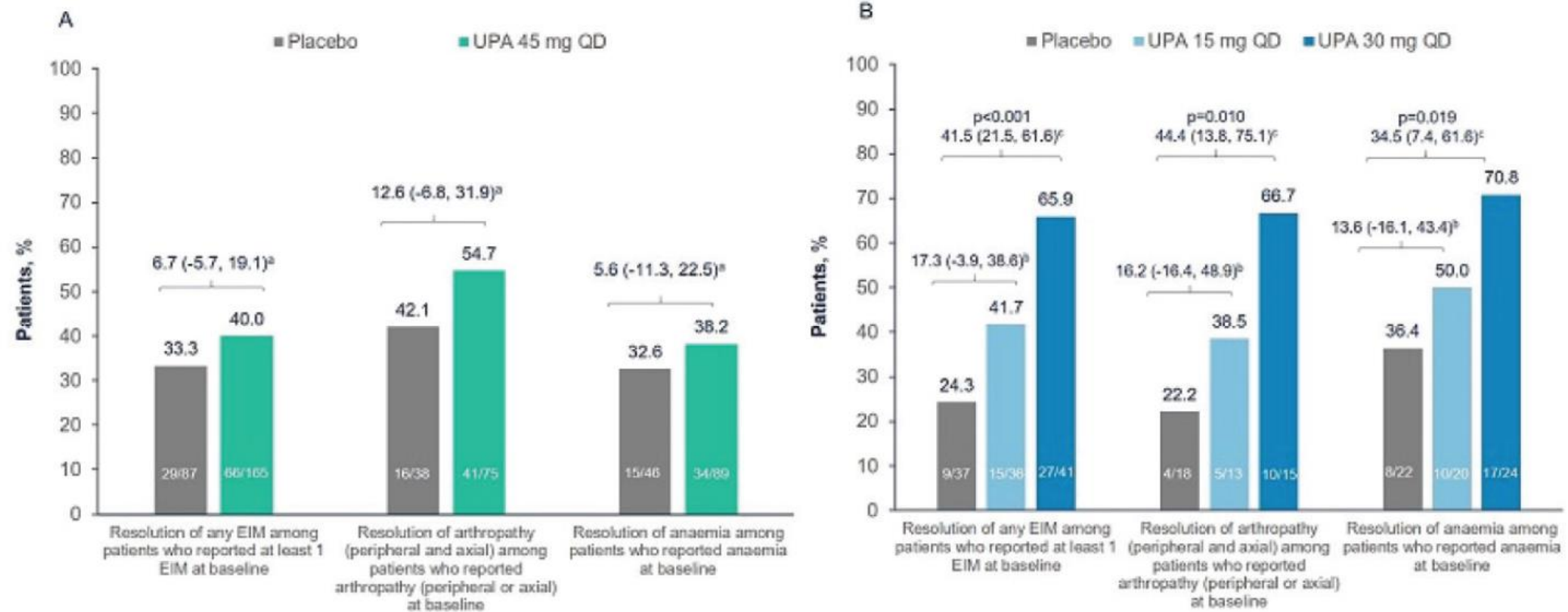
Table. Proportion of patients achieving resolution of any EIMs, classic EIMs, and arthropathy at Week 16.

Endpoints, n/N (%)	Placebo N=23	3 mg BID N=26	6 mg BID N=15	12 mg BID N=11	24 mg BID N=21	24 mg QD N=15
Resolution of any EIMs	7/23 (30.4)	10/26 (38.5)	4/15 (26.7)	6/11 (54.5)	11/21 (52.4)	7/15 (46.7)
Resolution of classic EIMs	6/18 (33.3)	9/24 (37.5)	3/12 (25.0)	4/8 (50.0)	10/17 (58.8)	7/13 (53.8)
Resolution of arthropathy	5/17 (29.4)	10/24 (41.7)	3/12 (25.0)	3/7 (42.9)	9/16 (56.3)	6/11 (54.5)

Data are reported in the modified intent-to-treat population. Resolution of extra-intestinal manifestations (EIMs) was defined as zero EIMs at Week 16. Resolution of classic EIMs was defined as zero peripheral arthropathy, axial arthropathy, episcleritis, uveitis, oral aphthous ulcers, iritis erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, Sweet's syndrome at Week 16. Resolution of arthropathy was defined as zero axial and peripheral arthropathies at Week 16.

Το Uradacitinib στις εξωεντερικές εκδηλώσεις της ελκώδους κολίτιδας

Figure 1. Proportion of patients achieving resolution of any EIM, arthropathy, and anaemia at (A) Week 8 in the induction studies and (B) Week 52 in the maintenance study



PsO



Γυναίκα

32 ετών



Προεπισκόπηση

- Ψωρίαση κορμού-κνημών-τριχωτού κεφαλής από 10ετίας
- Υπό αγωγή με Certolizumab

Νέα Συμπτώματα

Από έτους:

- παρουσιάζει ΨΑ που προσβάλλει τις ΜΤΦ αρθρώσεις και προκαλεί δυσχέρεια βάδισης



Τι επιλογές έχουμε για αυτόν τον ασθενή;

**Θα είχε νόημα να υπάρξει από κοινού
αξιολόγηση του;**

**Προσέγγιση
Δερματολόγου**

Τι επιλογές έχω για αυτόν τον ασθενή;

1)TNFi

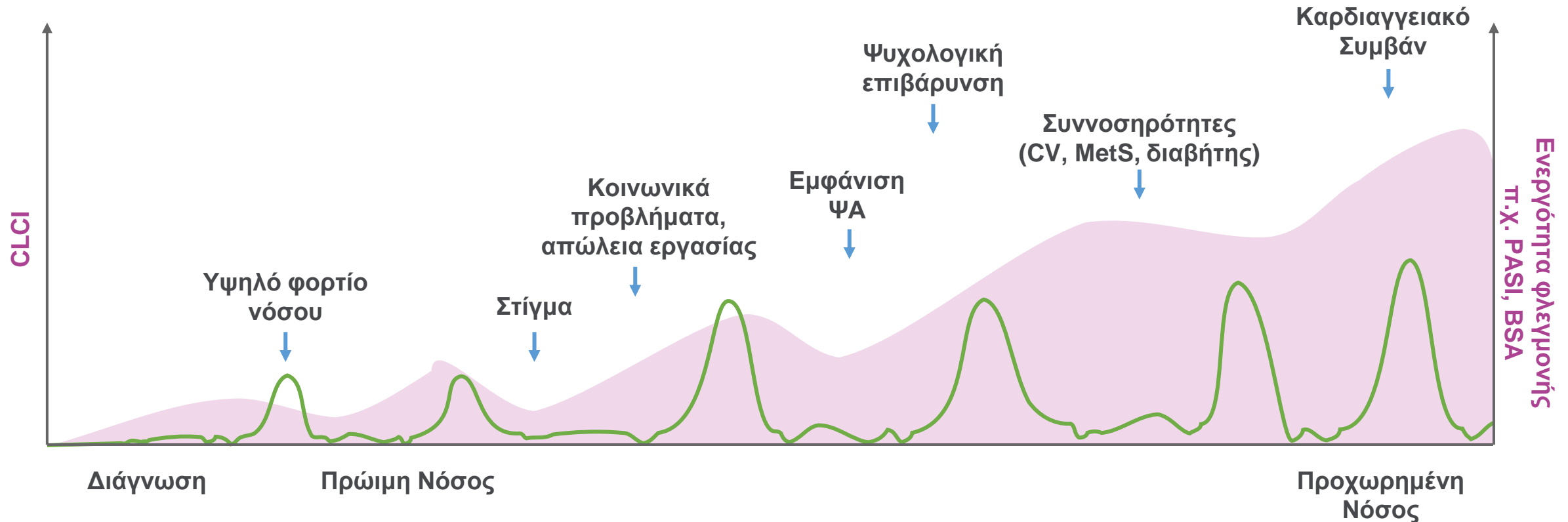
2)IL-17i

3)IL12/23i

4)IL-23i

Το αθροιστικό φορτίο της ψωριασικής νόσου (CLCI)

Η πιθανή αρνητική επίδραση της ψωρίασης στην πορεία της ζωής του ασθενούς¹⁻³



†Psoriasis is associated with significant physical, psychological, social, and economic burden, the cumulative effect of which may result in failure to achieve 'full life potential' in some patients, termed 'cumulative life course impairment'. In this concept, the burden of stigmatisation, and physical and psychological comorbidities (risk factors for cumulative impairment), coping strategies and external factors (having potential moderating effects), interact to cause lifetime impairment.¹

BSA, body surface area; CLCI, cumulative life course impairment; CRP, C-reactive protein; CV, cardiovascular; MetS, metabolic syndrome; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis.

1. Adapted from: Pariente B, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415–22; 2. Kimball AB, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:989–1004; 3. Ros S, et al. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:128–34;

4. Linder MD, et al. *Acta Derm Venerol* 2016;96:102–8.

Εγκαιρη παρέμβαση στην Ψωρίαση: η νέα θεραπευτική προσέγγιση

- Η **έγκαιρη παρέμβαση/θεραπεία** μπορεί να **επιβραδύνει** τη διαδικασία της επίμονης φλεγμονής στην **PsO** και τελικά να βελτιώσει τη μακροπρόθεσμη πορεία της νόσου

Τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν **καθυστέρηση** στη χρήση συστηματικών θεραπειών και βιολογικών παραγόντων **>3 έτη**, στο **50% των ασθενών** με μέτρια έως σοβαρή PsO

Ο συνολικός αντίκτυπος στη ζωή του ασθενούς σχετίζεται με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της ενεργού νόσου.

Έκταση και ορατότητα βλαβών



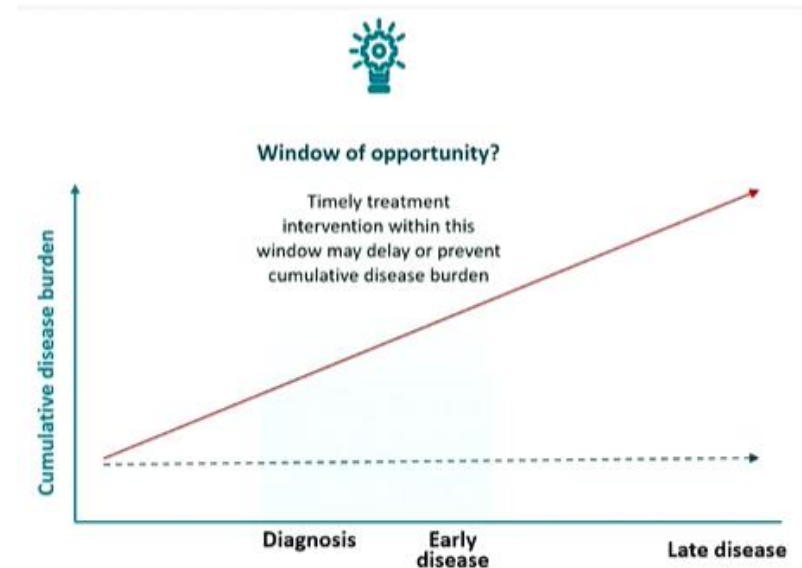
Παρουσία συσχετιζόμενης PsA & άλλων συννοσηροτήτων



Λειτουργική εξασθένηση που σχετίζεται με τη νόσο



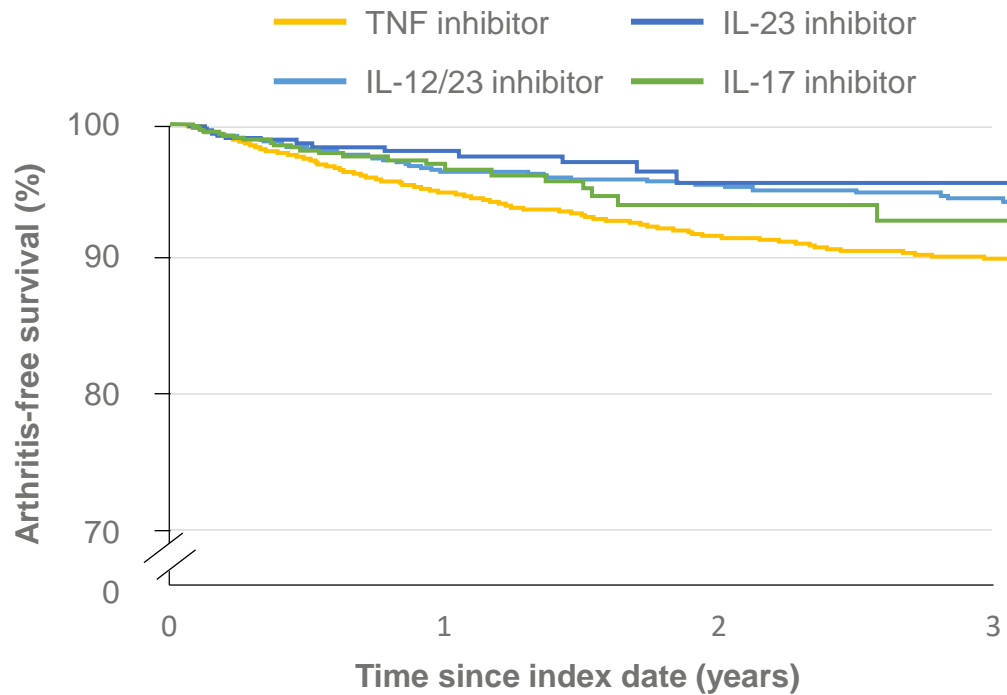
Συχνότητα υποτροπών



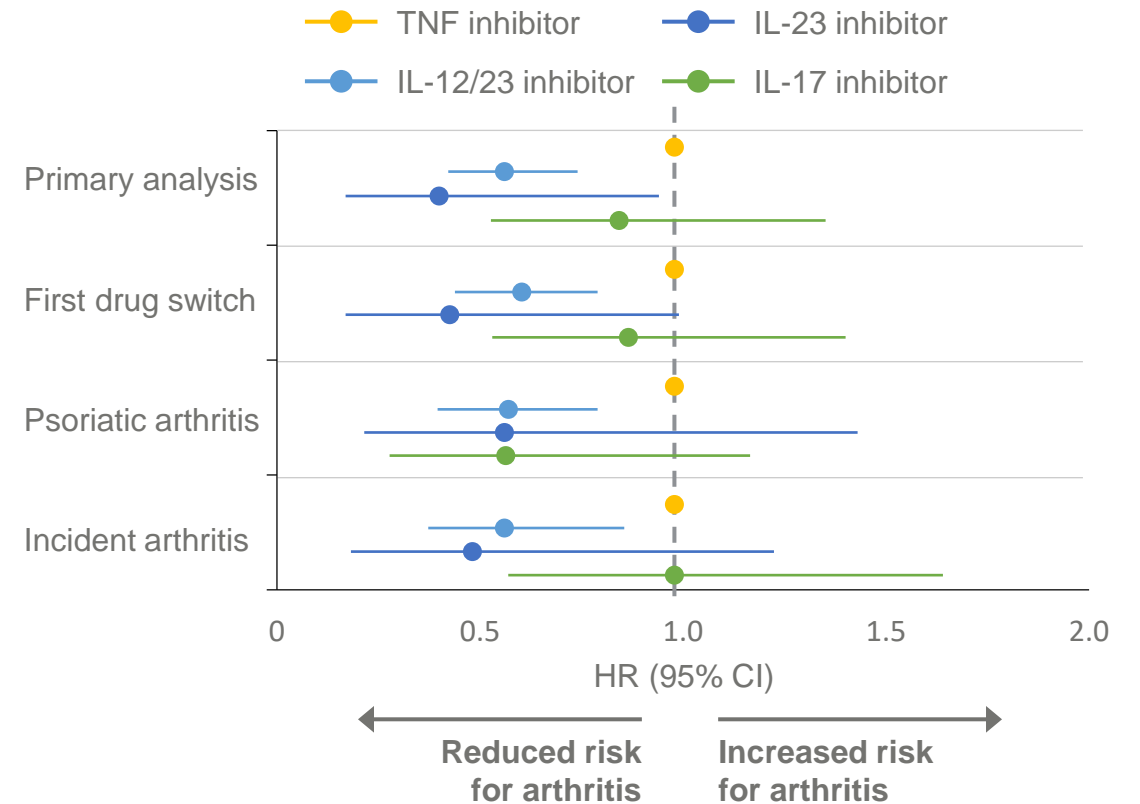
Η αναστολή IL-23 & IL-12/23 συσχετίστηκε με σημαντικά **μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης αρθρίτιδας** σε σχέση με την αναστολή TNF

Αναδρομική κλινική μελέτη 15.501 ασθενών από το σύστημα καταγραφής TriNetX database (US)

Time that patient with psoriasis took to develop inflammatory arthritis after initiation of biological therapies



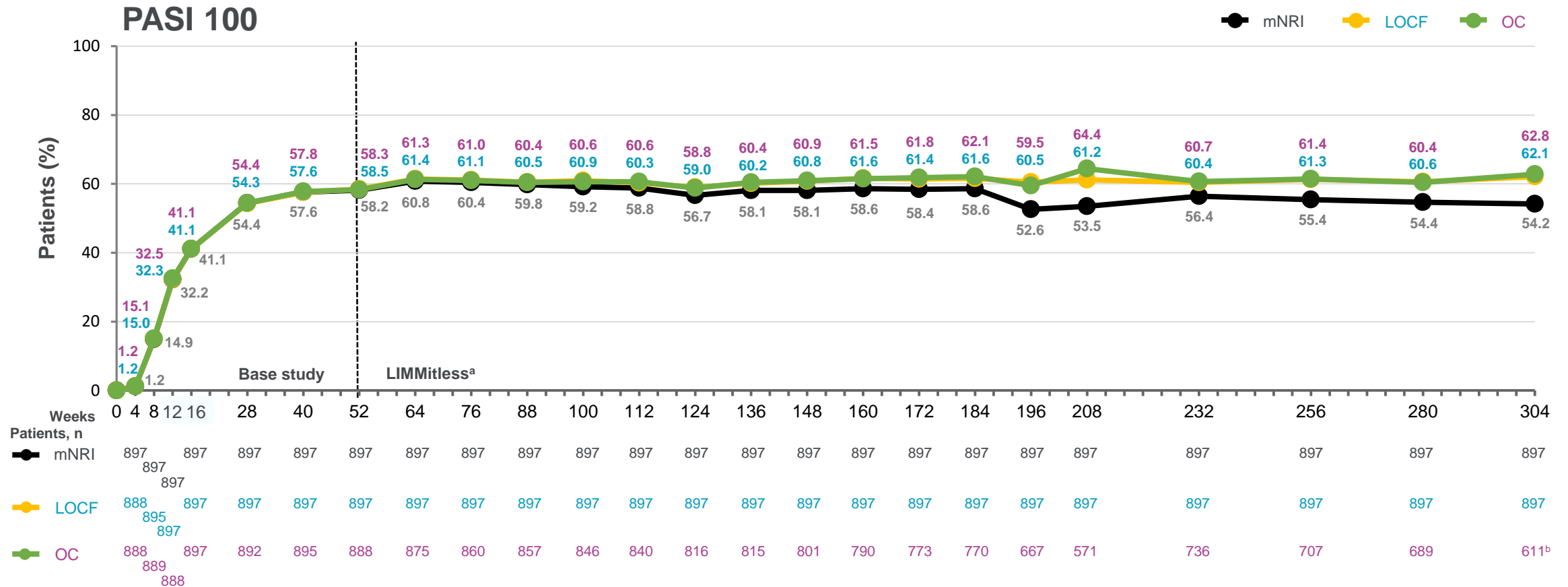
Adjusted HRs for time to inflammatory arthritis for the primary model and three sensitivity analyses



95% CIs that did not overlap with 1 were considered significant corresponding to a p-value of less than 0.05. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IL, interleukin; PsA, psoriatic arthritis; TNF, tumor necrosis factor. Singla S, et al. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(4):e200–e207.

Η αναστολή της IL-23 προσφέρει μακροχρόνια υψηλή ανταπόκριση στο δέρμα

LIMMitless OLE trial σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν Risankizumab για 6 έτη



^aBecause of differences in base study lengths, some patients enrolled in the LIMMitless study earlier than 52 weeks; ^bOngoing patients (611 of 656) completed the assessment visit at Week 304; 45 ongoing patients have reached the assessment window but have not yet completed the assessment visit at Week 304.

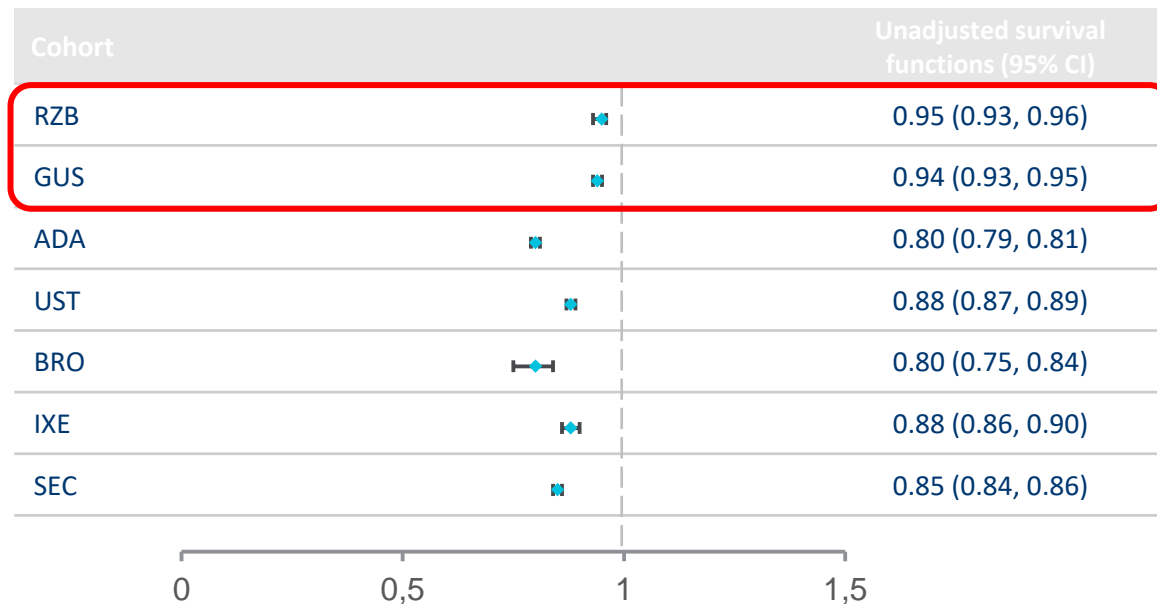
LOCF, last observation carried forward; mNRI, modified non-responder imputation; OC, observed cases; OLE, open-label extension; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; RZB, risankizumab.

1. Papp KA, et al. European Academy of Dermatology and Venereology Congress (EADV 2023), Berlin, 11–14 October 2023. Poster P2428.

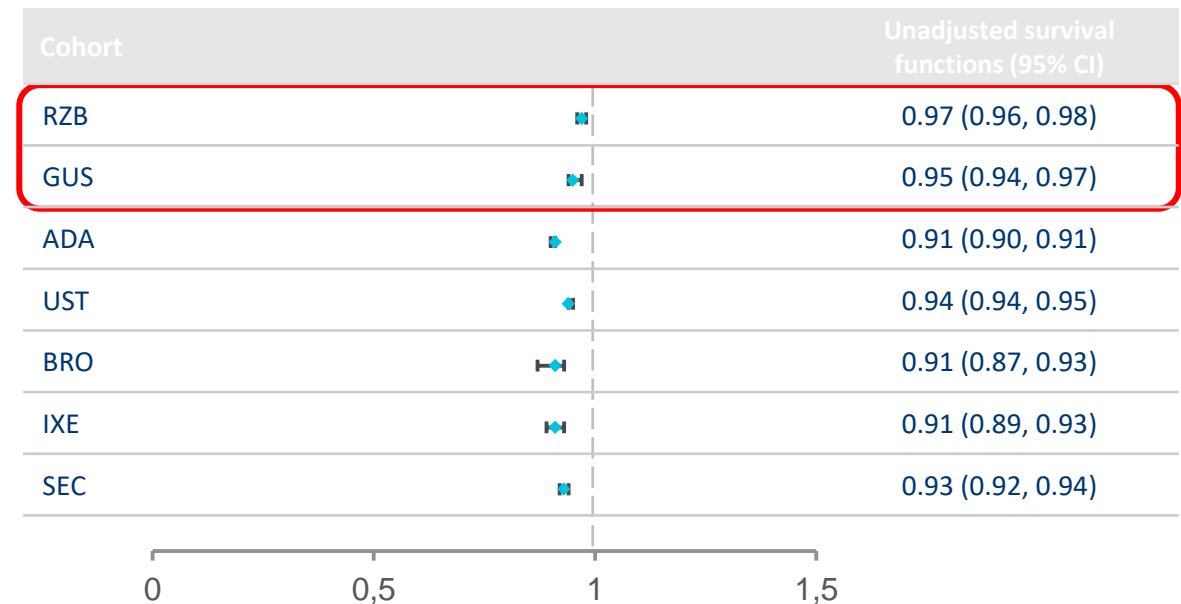
Η αναστολή της IL-23 προσφέρει τον **υψηλότερο χρόνο επιβίωσης** σε σχέση με τις άλλες βιολογικές θεραπείες

Cohort study from the BADBIR registry assessing the drug survival of IL-23 p19 inhibitors compared with other biologics for psoriasis

Unadjusted survival functions at Year 1 for effectiveness



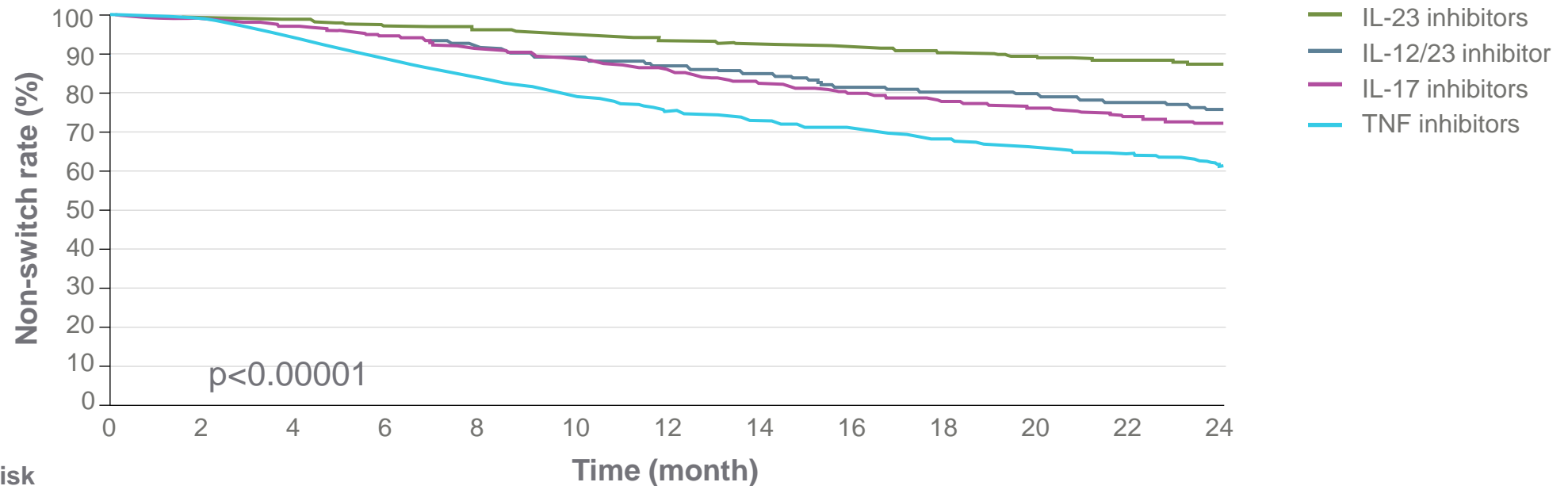
Unadjusted survival functions at Year 1 for safety



- A cohort study using BADBIR, which is a national pharmacovigilance registry of patients with psoriasis in the UK and Republic of Ireland, was conducted with data collected between November 2007 and June 2023.
 - A total of 19,034 treatment courses from 11,877 participants were included with a median follow-up of 2.3 years (interquartile range 0.9-4.4) with 6,815 ADA, 5,639 UST, 367 BRO, 1,072 IXE, 3,051 SEC, 1,258 GUS, and 832 RZB exposures.
 - ADA, adalimumab, BADBIR, British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register; BRO, brodalumab; CI, confidence interval; GUS, guselkumab, IL, interleukin; IXE, ixekizumab, RWE, real-world evidence; RZB, risankizumab; SEC, secukinumab; UST, ustekinumab.
1. Yiu Z, et al. EADV, Berlin, 11–14 October 2023. Abstract 6532.

Οι αναστολείς IL-23 συσχετίστηκαν με τα χαμηλότερα ποσοστά αλλαγών (switches)

- Retrospective cohort study including 7997 patients in the US



Number at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
IL-23 inhibitors	2886	2871	2848	2802	2434	2090	1755	1493	1271	1080	912	779	659
IL-12/23 inhibitor	970	956	938	920	818	713	615	552	491	449	417	365	324
IL-17 inhibitors	1855	1830	1798	1752	1510	1315	1095	949	826	748	675	597	529
TNF inhibitors	2286	2256	2153	2033	1763	1510	1271	1137	1009	905	820	731	641

Data from January 1, 2016 to March 31, 2022 from The Merative® MarketScan® Commercial and Medicare Supplemental Research Databases. Switching rates were reported over 24 months using Kaplan–Meier survival analysis, and multivariable Cox regression analyses were performed to identify associated patient characteristics.

IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

Armstrong AW, et al. *J Dermatol Treat.* 2023;34(1):2200870.

**Προσέγγιση
Ρευματολόγου**

Έχω επιπλέον επιλογές;

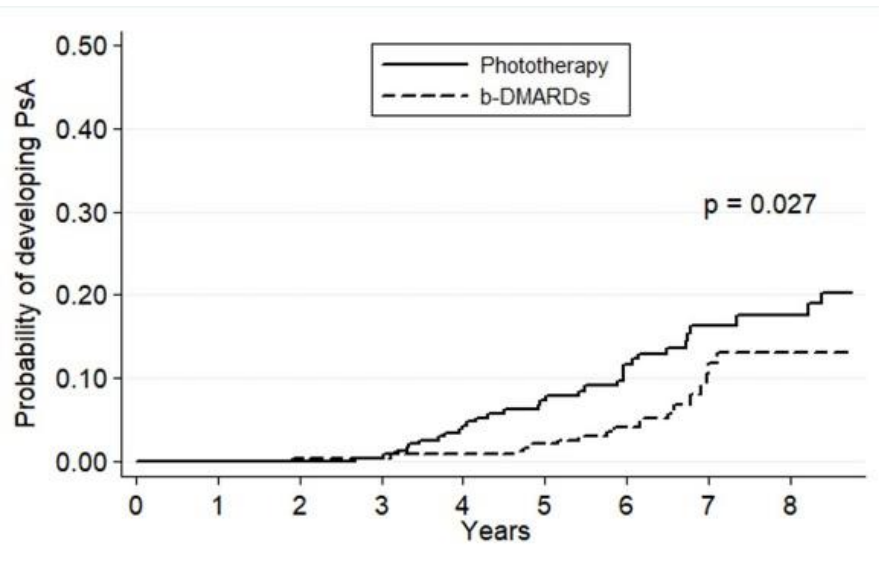
- 1) Αντι-IL-17**
- 2) Anti-IL-23**
- 3) JAKi**
- 4) Anti-IL-12/23**

Psoriatic arthritis

CLINICAL SCIENCE

Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis

Paolo Gisondi ¹, Francesco Bellinato ¹, Giovanni Targher ², Luca Idolazzi ³, Giampiero Girolomoni ¹



Psoriatic arthritis

EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis

Maria Laura Acosta Felquer ¹, Luciano LoGiudice ¹, Maria Laura Galimberti ², Javier Rosa ¹, Luis Mazzuocolo ², Enrique R Soriano ¹

Table 4 Results of Cox proportional hazards model of time to onset of psoriatic arthritis in patients with skin psoriasis (PsO) with primary analysis

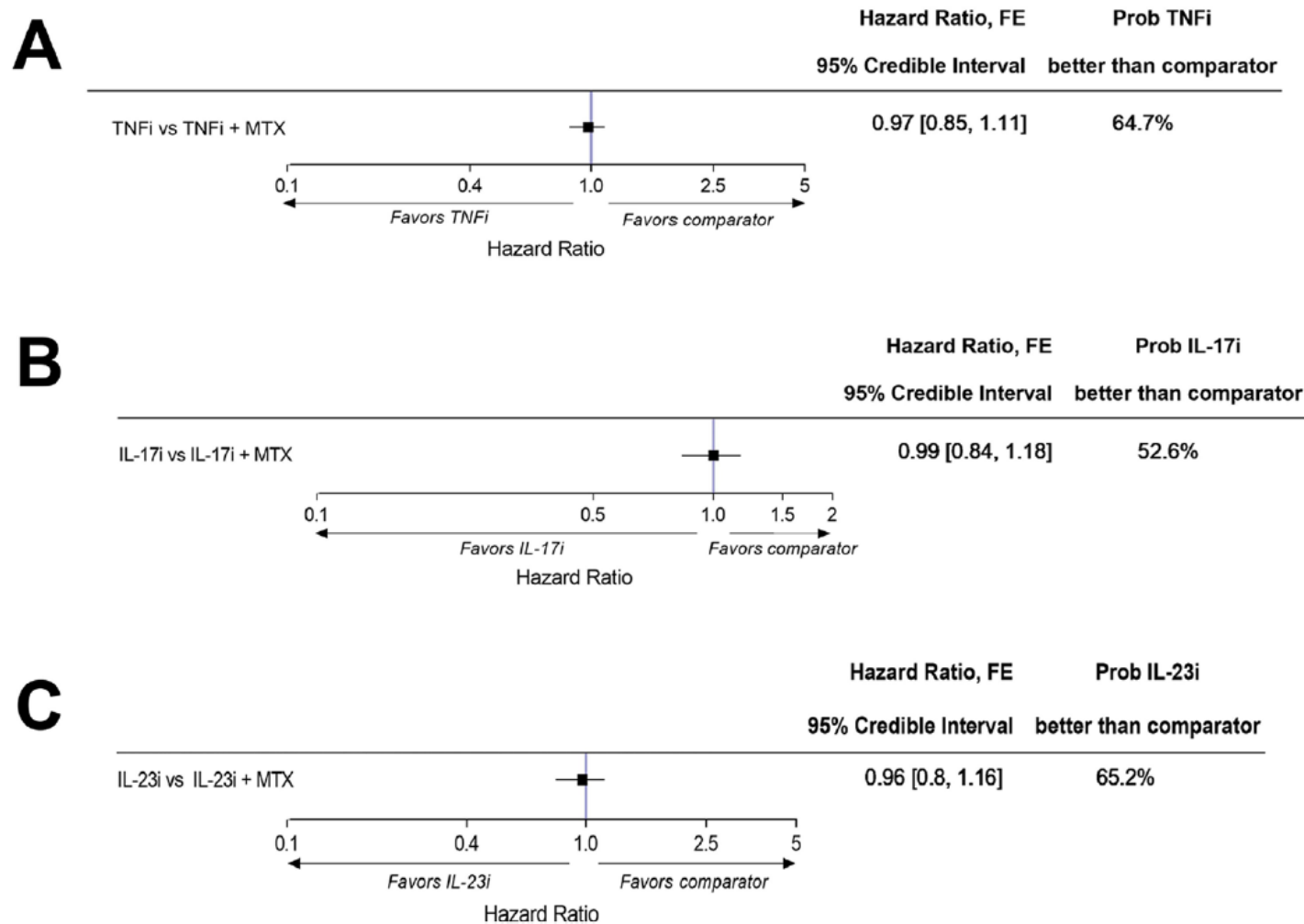
Variable	HR	95% CI	P value
Male sex	1.7	1.1 to 2.6	0.013
Age at PsO onset	0.99	0.98 to 1	0.085
BMI	1.05	1 to 1.1	0.014
Nail involvement	2.7	1.6 to 4.5	<0.0001
cDMARDs	0.53	0.16 to 1.7	0.285
bDMARDs	0.19	0.05 to 0.81	0.025

bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; BMI, body mass index; cDMARDs, conventional disease-modifying antirheumatic drugs; ;HR, Hazard Ratio.

Για τι είδους αποτυχία του CZP πρόκειται;

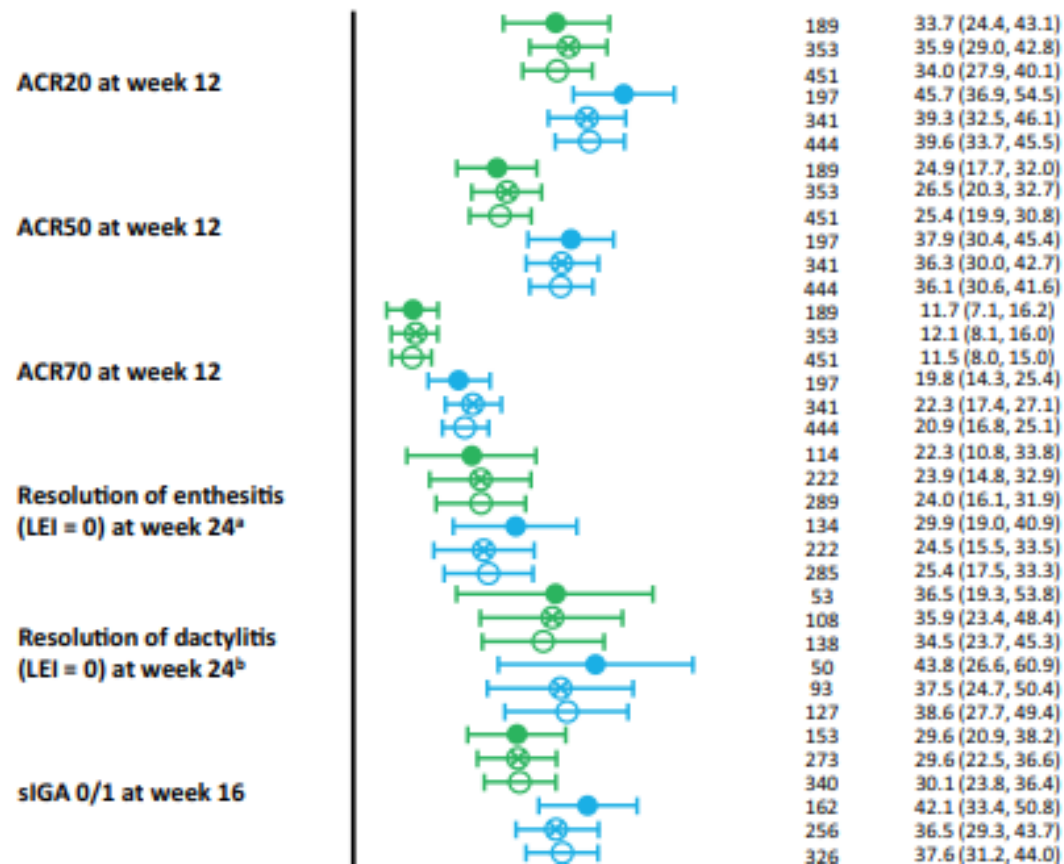
- Πρωτογενή αστοχία
 - Δεν ελέγχει την αναπτυσσόμενη αρθρίτιδα
- Δευτερογενή απώλεια αποτελεσματικότητας
 - Η αρθρίτιδα (που ίσως θα είχε εκδηλωθεί νωρίτερα) παρουσιάζει έξαρση
- Τι γίνεται με το δέρμα;;

bDMARDs στην ΨΑ με ή χωρίς MTX;

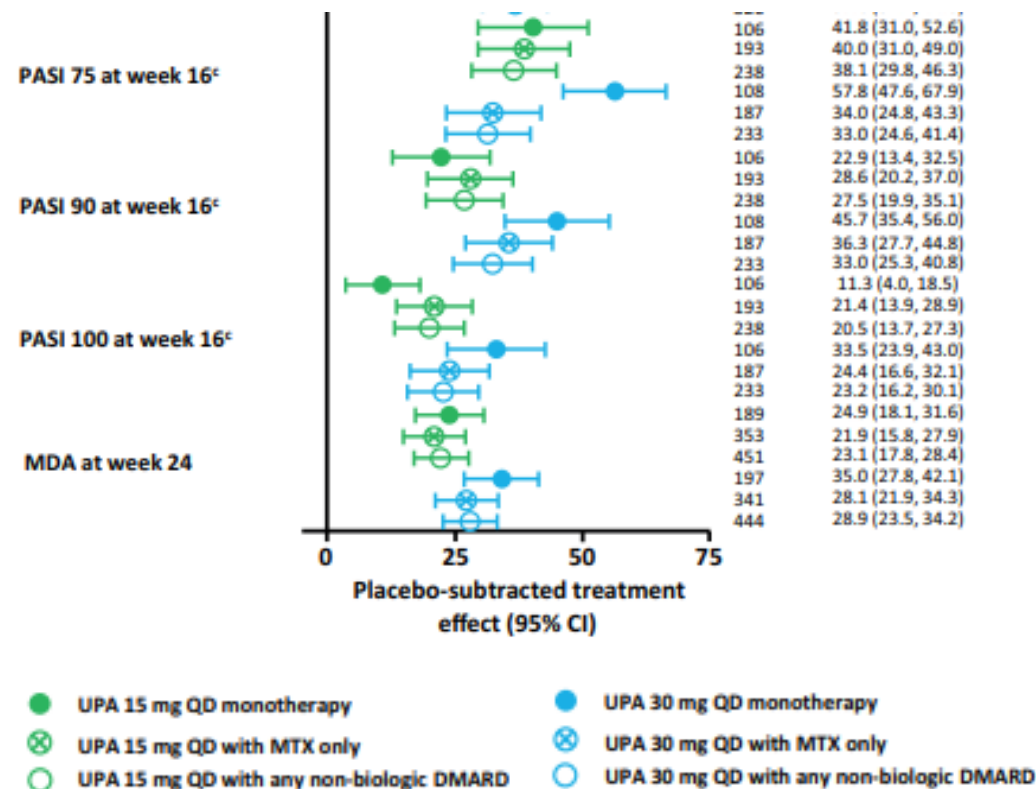


The efficacy and safety of UPA were generally consistent when administered as monotherapy or in combination with nbDMARDs in PsA

Efficacy endpoints Placebo-subtracted treatment effect (95% CI)



Integrated efficacy analysis of placebo-subtracted treatment effects



Reco. 10: switches; reco. 11: tapering



Modified

10. In patients with an inadequate response or intolerance to a bDMARD or a JAKi, switching to another bDMARD or JAKi* should be considered, including one switch within a class.

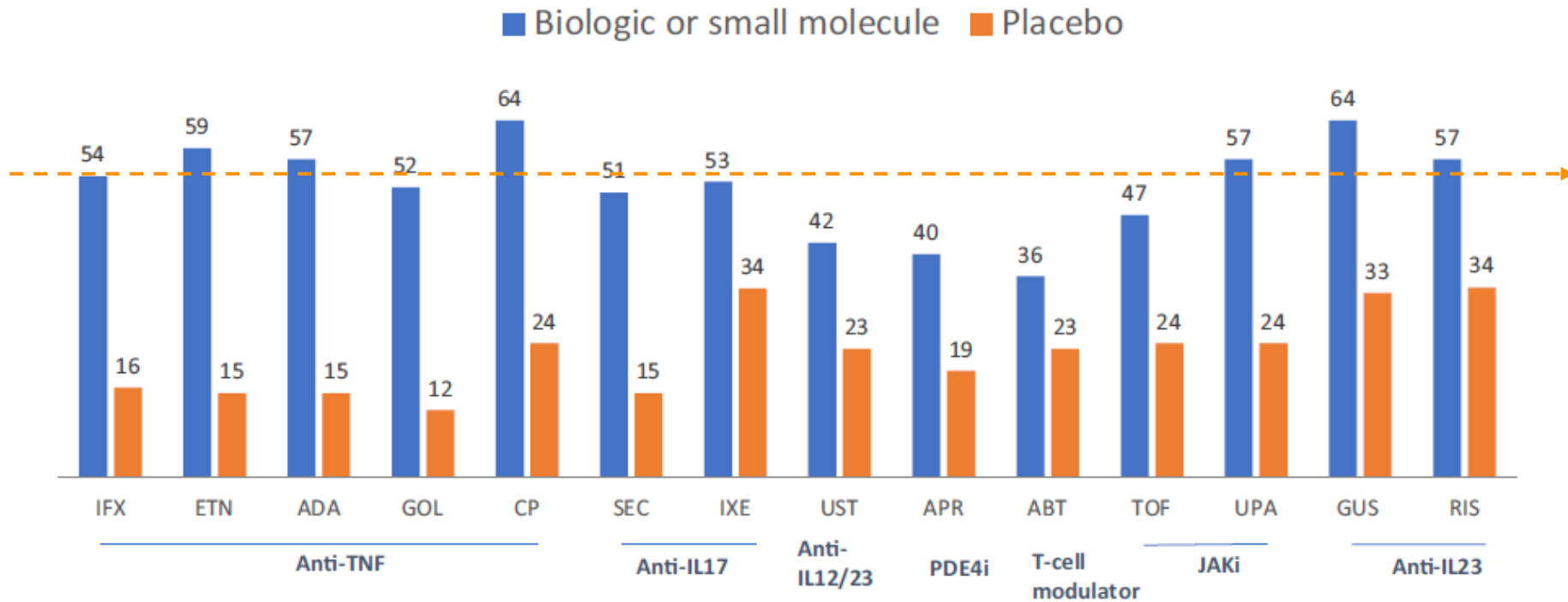
1b/4 C

9.5±0.7

*For JAK-inhibitors, caution is needed for patients aged 65 years or above, current or past long-time smokers, with a history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors or with other malignancy risk factors; with known risk factors for VTE.

Biologic and Small-molecule Therapies for PsA: Efficacy Data from Registration Trials

Patients achieving ACR20% Response in Phase 3 PsA Trials



Note: Data are only presented for illustrative purposes and not for direct comparison.

Reco. 9: non-musculoskeletal manifestations



New

9. The choice of the mode of action should reflect non-musculoskeletal manifestations related to PsA;

with **clinically relevant skin involvement**, preference should be given to an IL-17A or IL-17A/F or IL-23 or IL-12/23 inhibitor;

with **uveitis** to an anti-TNF monoclonal antibody;

and with **IBD** to an anti-TNF monoclonal antibody or an IL-12/23i or IL-23i or a JAKi*.

1b B

9.6±0.7

*For JAK-inhibitors, caution is needed for patients aged 65 years or above, current or past long-time smokers, with a history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors or with other malignancy risk factors; with known risk factors for VTE.



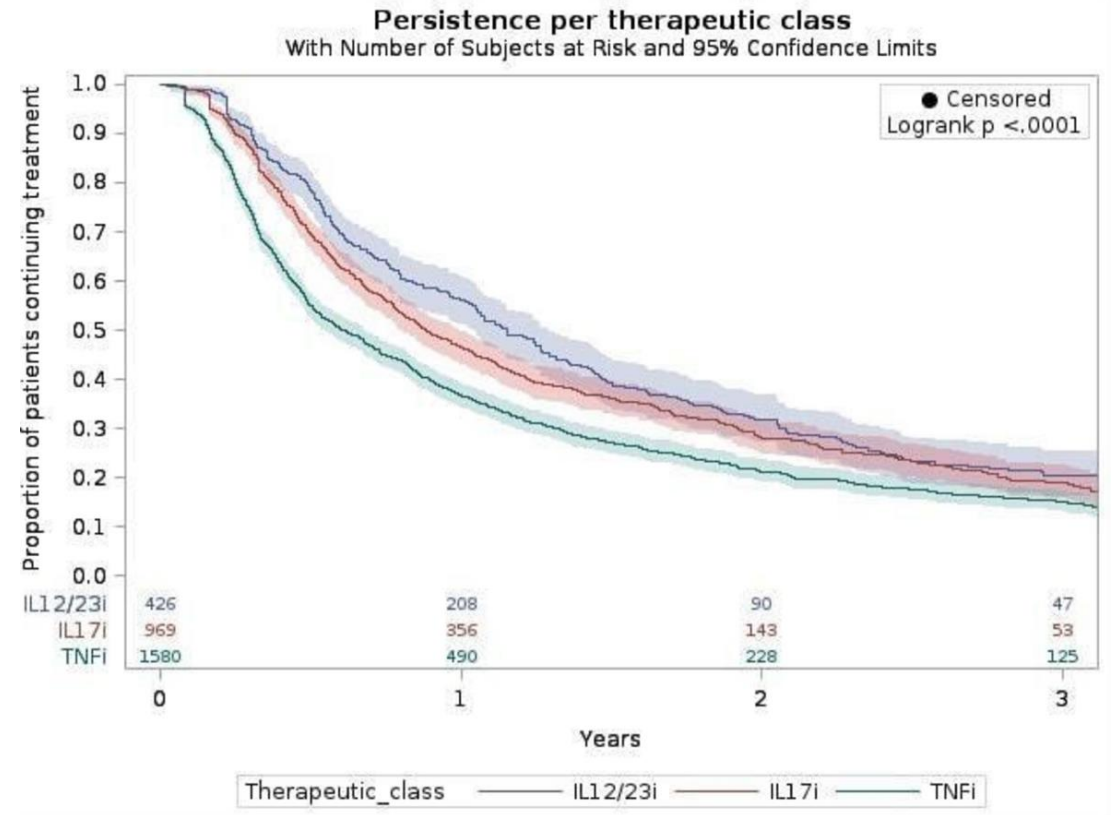
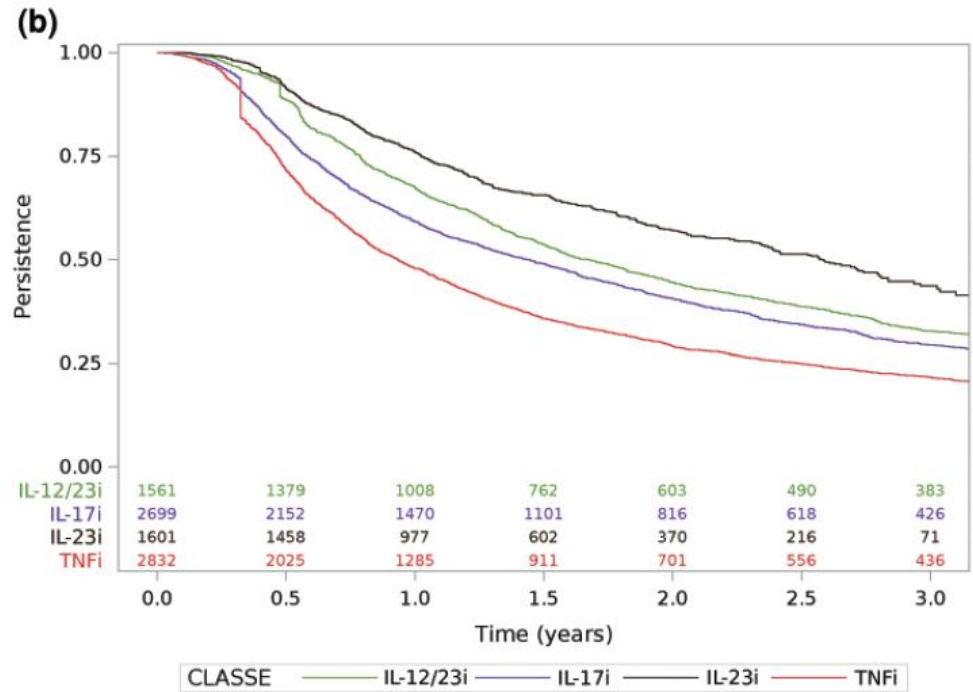
ORIGINAL RESEARCH

Long-term persistence of second-line biologics in psoriatic arthritis patients with prior TNF inhibitor exposure: a nationwide cohort study from the French health insurance database (SNDS)

Laura Pina Vegas ^{1,2}, Léa Hoisnard, ^{1,3} Léa Bastard, ^{1,2} Emilie Sbidian, ^{1,4,5} Pascal Claudepierre ^{1,2}

Persistence of second-line biologics in psoriasis after first-line biologic failure: a nationwide cohort study from the French health insurance database (SNDS)

Clarisse Marcombes, ^{1,2} Laetitia Penso, ^{1,2} Alain Weill, ² Rosemary Dray-Spira, ² Mahmoud Zureik ² and Emilie Sbidian ^{1,2,3,4}



Female vs Male differences in PsA

Variable	Higher EULAR response, OR (95% CI)		Disease remission, OR (95% CI)	
	Univariate analysis	Multivariate analysis	Univariate analysis	Multivariate analysis
Demographic variables				
Age at start of therapy	0.98* (0.96, 0.99)	0.97* (0.95, 0.99)	0.97* (0.95, 0.99)	0.96* (0.94, 0.99)
Female	0.49* (0.35, 0.70)	0.51* (0.34, 0.78)	0.37* (0.25, 0.55)	0.34* (0.21, 0.57)
Smoking (yes/no)	0.96 (0.68, 1.36)	1.07 (0.71, 1.59)	0.76 (0.51, 1.14)	0.74 (0.45, 1.20)
Baseline co-morbidity ^a (yes/no)	0.88 (0.60, 1.29)	0.83 (0.53, 1.30)	0.77 (0.51, 1.16)	0.64 (0.38, 1.06)
Disease variables				
Baseline DAS-28	1.01 (0.99, 1.02)	0.99 (0.98, 1.02)	0.99 (0.98, 1.01)	0.99 (0.96, 1.02)
Baseline HAQ	0.78* (0.62, 0.98)	0.85 (0.66, 1.08)	0.78 (0.59, 1.03)	0.85 (0.63, 1.15)
Disease duration (years)	1.01 (0.99, 1.03)	1.02 (0.99, 1.04)	0.99 (0.97, 1.02)	1.00 (0.97, 1.04)
Inflammation ^b	0.54* (0.30, 0.96)	–	0.54* (0.31, 0.97)	–
TJC	1.00 (0.98, 1.03)	–	0.97 (0.95, 1.00)	–
SJC	1.01 (0.99, 1.05)	–	0.99 (0.95, 1.02)	–
Therapeutic variables: concurrent use of				
DMARDs	1.31 (0.42, 4.06)	0.82 (0.19, 3.55)	0.42 (0.09, 1.93)	0.44 (0.05, 4.18)
Steroids	0.48* (0.31, 0.74)	0.45* (0.28, 0.72)	0.57 (0.32, 1.01)	0.55 (0.29, 1.02)
Biological therapy: etanercept is the reference category				
Infliximab	0.55 (0.37, 1.82)	0.60 (0.38, 1.95)	0.57 (0.35, 1.94)	0.69 (0.39, 1.22)
Adalimumab	1.01 (0.63, 1.63)	0.81 (0.44, 1.49)	1.16 (0.67, 1.99)	0.97 (0.46, 2.04)

Female patients:

- ✓ Less odds to achieve favourable outcomes
- ✓ Higher odds to discontinue treatment

PsA patients (n=596) BSRBR

Starting TNFi

At 6-months: female gender was negative predictor for response

Effect of gender in efficacy/safety of b/tsDMARDs PsA SLR & meta-analysis

SLR and network meta-analysis of RCTs (n=9/54)

ACR20 and ACR 50 responses

- Higher in males for
- (IL)-17 inhibitors
- IL-23 inhibitor
- IL-12/-23 inhibitor
- TNF-inhibitors

no difference with JAK and TYK2

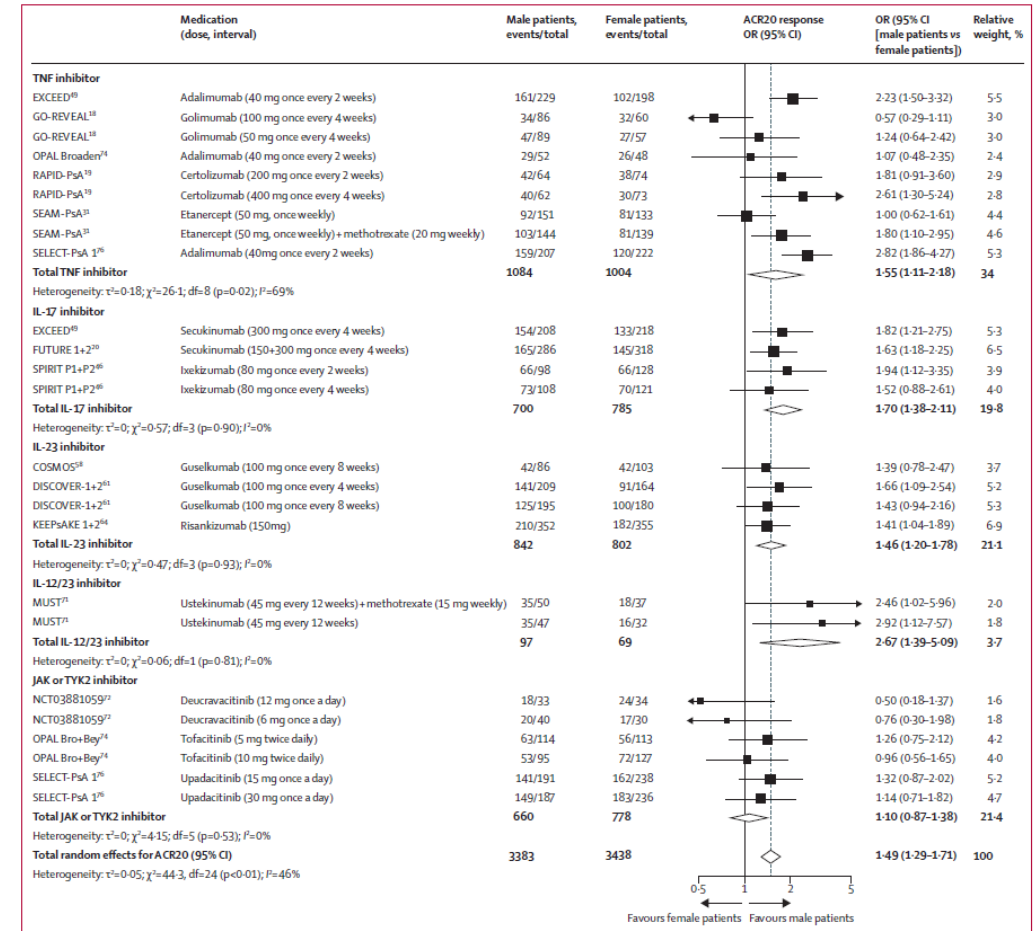
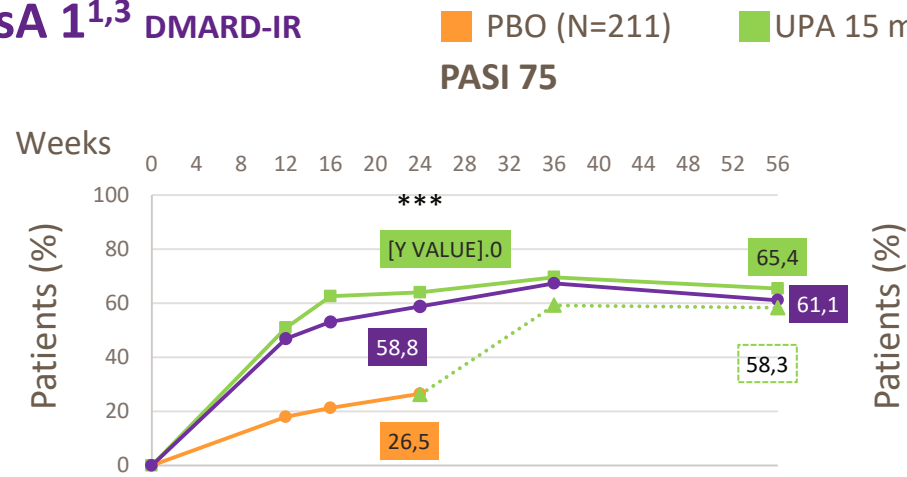


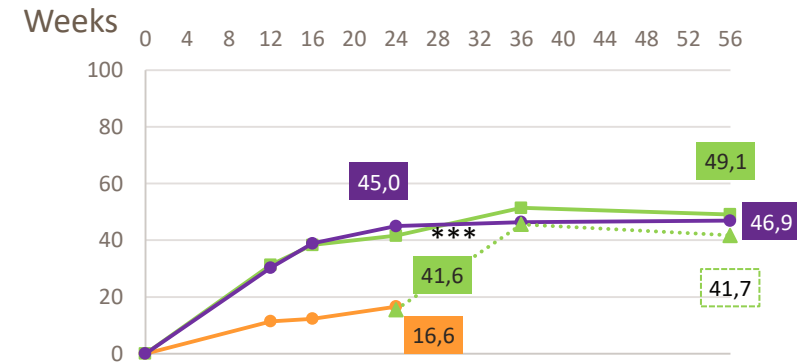
Figure 2: Random effects meta-analysis of sex differences in ACR20 response by medication class
 ACR=American College of Rheumatology. OR=odds ratio.

Improvements in skin psoriasis with Upadacitinib maintained through Week 56 (NRI)

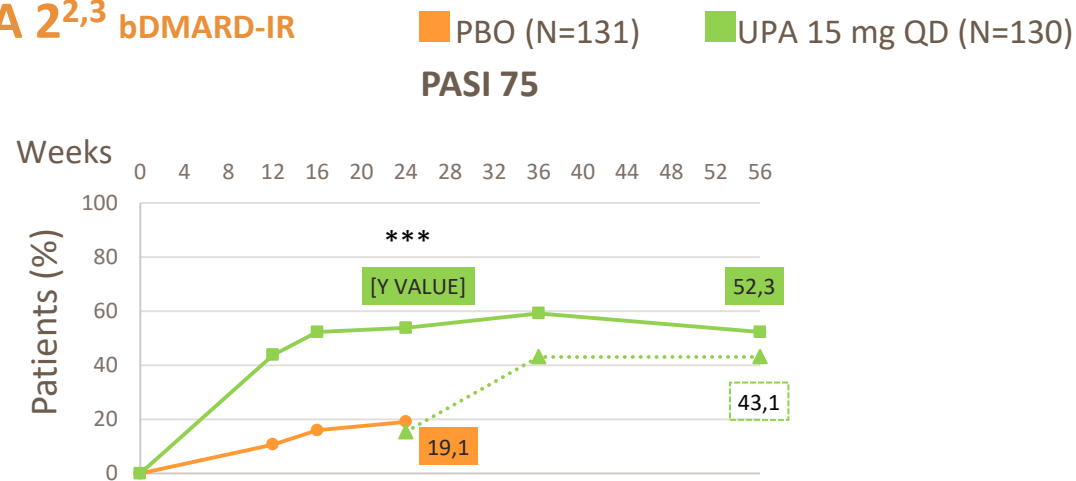
SELECT-PsA 1^{1,3} DMARD-IR



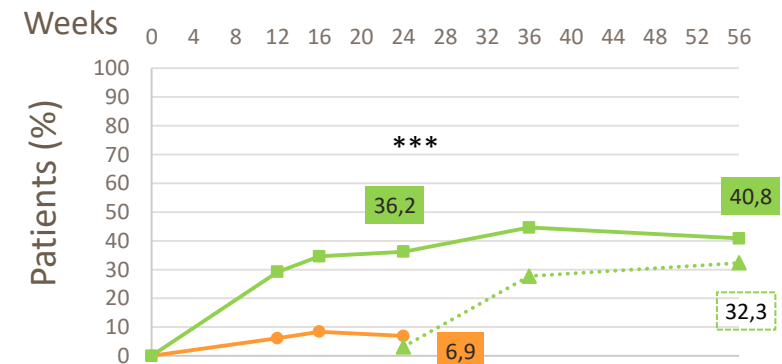
PASI 90



SELECT-PsA 2^{2,3} bDMARD-IR



PASI 90



aFor subjects with $\geq 3\%$ BSA psoriasis at baseline. Comparisons not adjusted for multiplicity: ***nominal $p \leq 0.001$ for UPA vs PBO; not statistically significant. Subjects could utilize any PsO therapies after Week 16, except for DMARDs unless qualified for rescue. ADA, adalimumab; b, biologic; BSA, body surface area; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; IR, inadequate response; NRI, non-responder imputation; PASI 75/90/100, Psoriasis Area Severity Index 75/90/100; PBO, placebo; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; QD, once daily; UPA, upadacitinib.

RA



Γυναίκα

64 ετών




Προεπισκόπηση

- Ρευματοειδής Αρθρίτιδα από δεκαετίας
- RF-, CCP-
- Υπό θεραπεία με TNFi

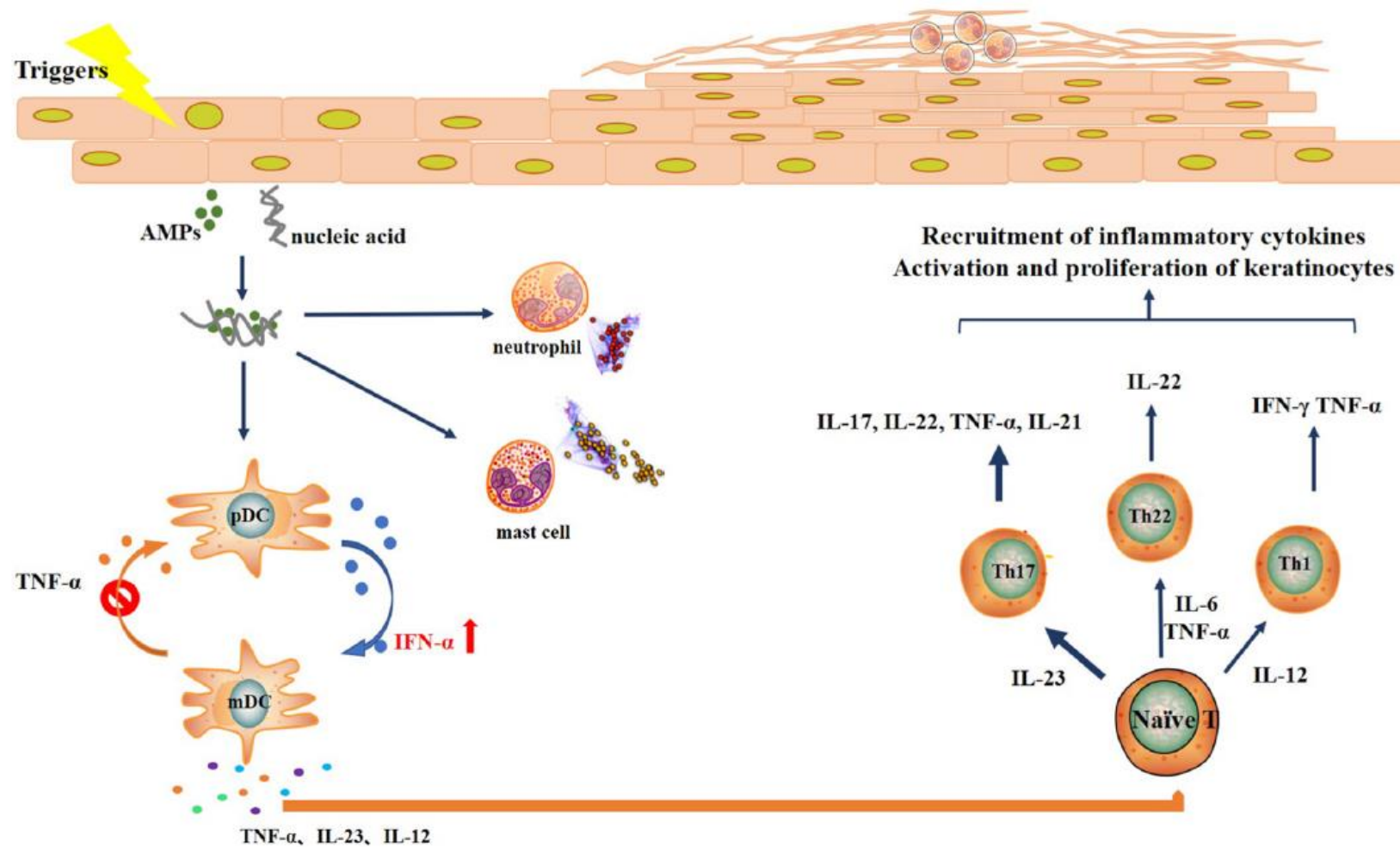
Νέα Συμπτώματα

Παρουσιάζει παράδοξη ψωρίαση παλαμών και πελμάτων με εκτεταμένες βλάβες

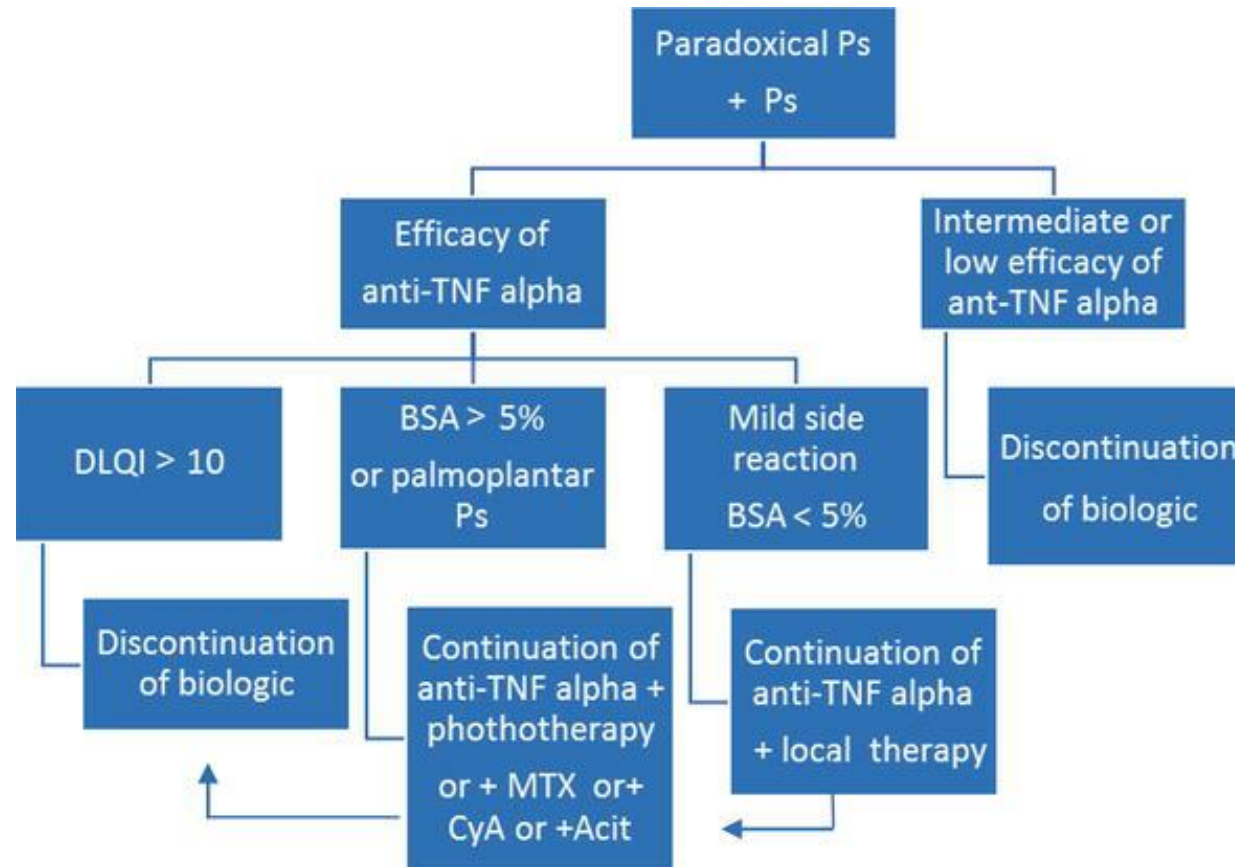


Τι θα κάναμε σε αυτή την ασθενή;
Εξετάσεις;
Συνεργασία με δερματολόγο;

Παθογένεση παράδοξης ψωρίασης

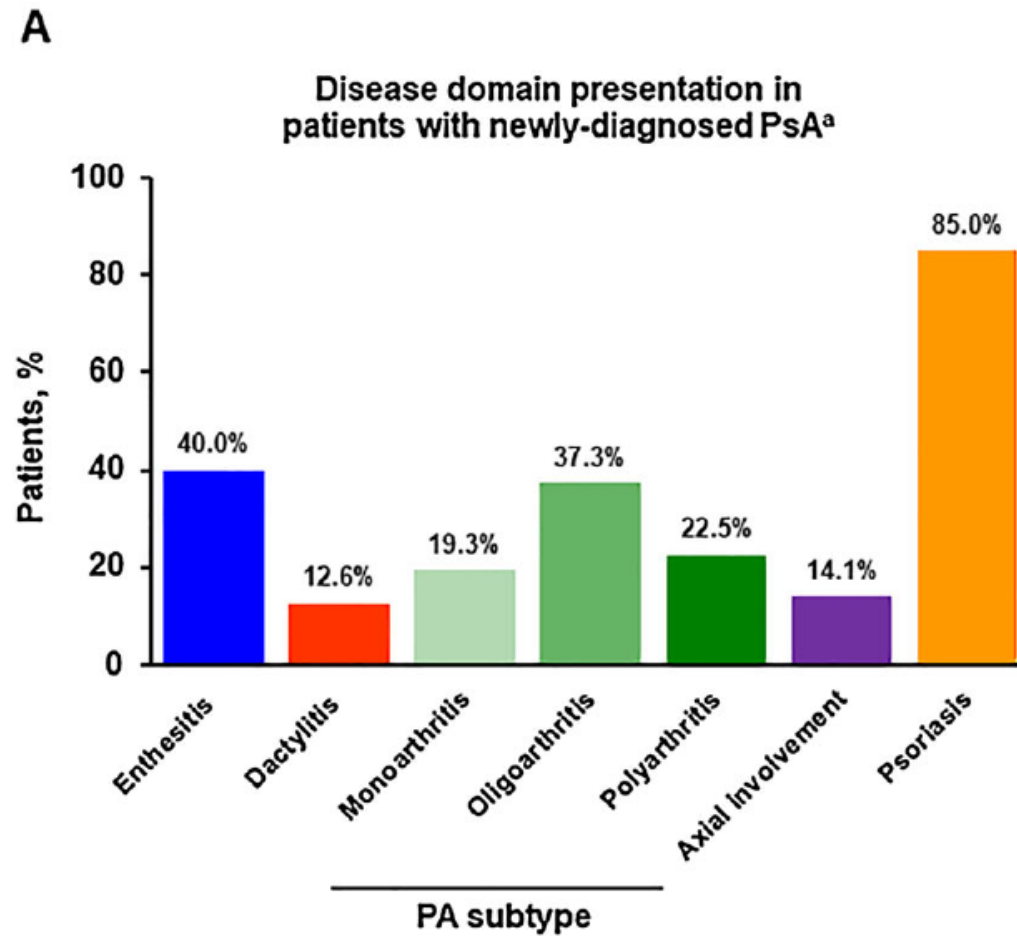


Διαχείριση παράδοξης ψωρίασης



(Vorokova K, et al. Skin adverse reactions related to TNF Alpha Inhibitors :Classification and therapeutic approach in psoriatic patients 2019)

Πώς πρωτοεκδηλώνεται η ΨΑ;



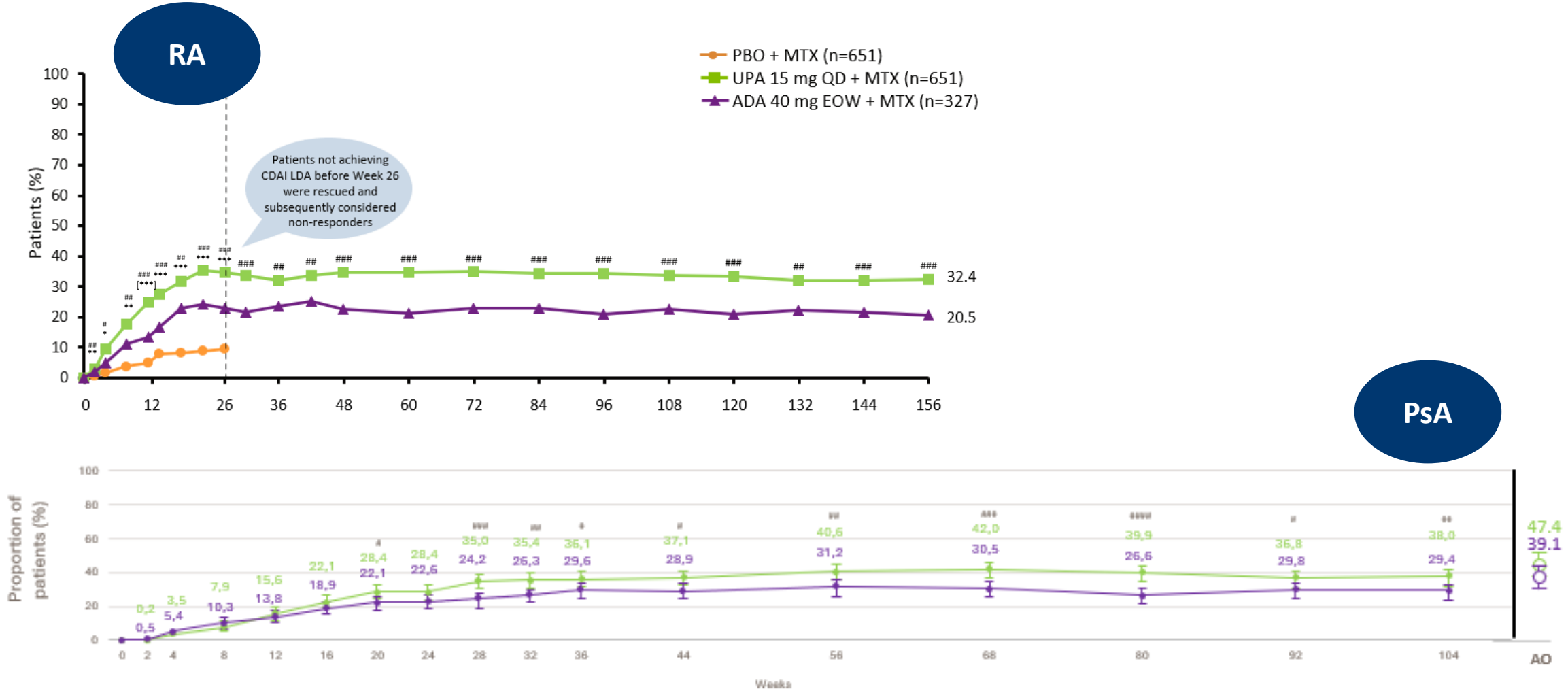
ΡΑ ή ΨΑ;





**Επόμενη θεραπεία;
Τι επιλογές έχουμε;**

Upadacitinib's ACR70 responses over time (NRI)



####<0.001, #####<0.0001 upadacitinib 15 mg versus adalimumab, nominal p values are shown and were not multiplicity controlled. ACR70, ≥ 70% improvement in American College of Rheumatology response criteria; ADA, adalimumab; AO, as observed; CI confidence interval; EOW, every other week; NRI, non-responder imputation; QD, once daily; UPA, upadacitinib. Full analysis set; n-values apply to NRI data set only. Treatment groups are by initial randomization. NRI was used for patients who were rescued or prematurely discontinued study drug, as well as for missing data. Vertical line at Week 26 indicates the end of the PBO-controlled period. Comparisons adjusted for multiplicity: [***] p<0.001 vs PBO. Comparisons unadjusted for multiplicity: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 vs PBO; #p<0.05; ##p<0.01; ###p<0.001 vs ADA.

A Case Series of TNF Inhibitor-Induced Psoriasis Successfully Treated With Upadacitinib

Michael J. Woodbury BS,^{a,c*} Carly Grant, BS,^{d*} Lourdes Perez-Chada MD MMSc,^{a,c}
Avery H. LaChance MD,^{a,c**} Joseph F. Merola MD MMSc^{a,b,c**}

^aBrigham and Women's Hospital, Department of Dermatology, Boston, MA

^bBrigham and Women's Hospital, Department of Medicine, Division of Rheumatology, Boston, MA

^cHarvard Medical School, Boston, MA

^dMedical College of Wisconsin, Milwaukee, WI

Thank you!