



4^ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

Θεραπευτική στρατηγική στην ψωριασική αρθρίτιδα

Χάρης Παπαγόρας
Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ



8 Οκτωβρίου 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

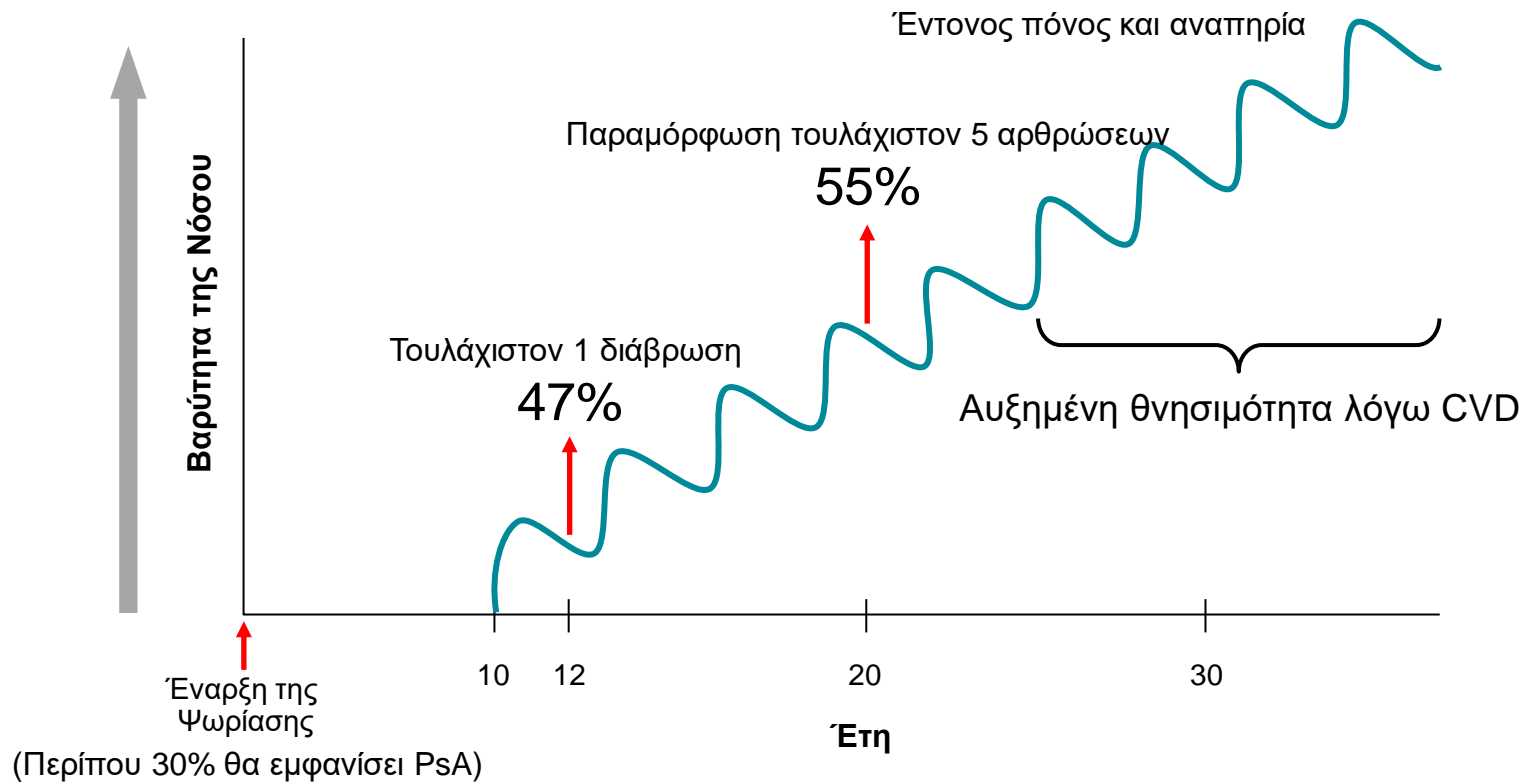
Ψωριασική αρθρίτιδα: Μια πολύπλευρη νόσος

- Περιφερική αρθρίτιδα (4 τύποι)
 - Ολιγοαρθρίτιδα
 - Πολυαρθρίτιδα
 - Προσβολή αξονικού σκελετού
 - Δακτυλίτιδα
 - Ενθεσίτιδα
 - Ψωρίαση δέρματος (πολλές μορφές), ονυχοψωρίαση
 - Ιριδοκυκλίτιδα
 - Φλεγμονώδης νόσος εντέρου
 - Μεταβολικό σύνδρομο
 - Καρδιαγγειακή νόσος
 - Κατάθλιψη
- Εξωσκελετικές εκδηλώσεις
- Συννοσηρότητες

Προκλήσεις στη θεραπεία

- Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων
- Διάφοροι συνδυασμοί αυτών
 - Δυσχερής η μετρολογία
- Δεν ανταποκρίνονται ομοίως στις ίδιες θεραπείες
 - MTX σε περιφερικές αρθρώσεις και αξονικό σκελετό
 - Γλυκοκορτικοειδή σε αρθρώσεις, αξονικό σκελετό και δέρμα
 - Αντι-IL-17 παράγοντες σε σκελετό, δέρμα και έντερο
- Θεραπευτικοί περιορισμοί λόγω συννοσηροτήτων
 - Ηπατοτοξικότητα από MTX

Φυσική Ιστορία Ψωριασικής Αρθρίτιδας



20%: Σοβαρή/Καταστροφική νόσος

Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis

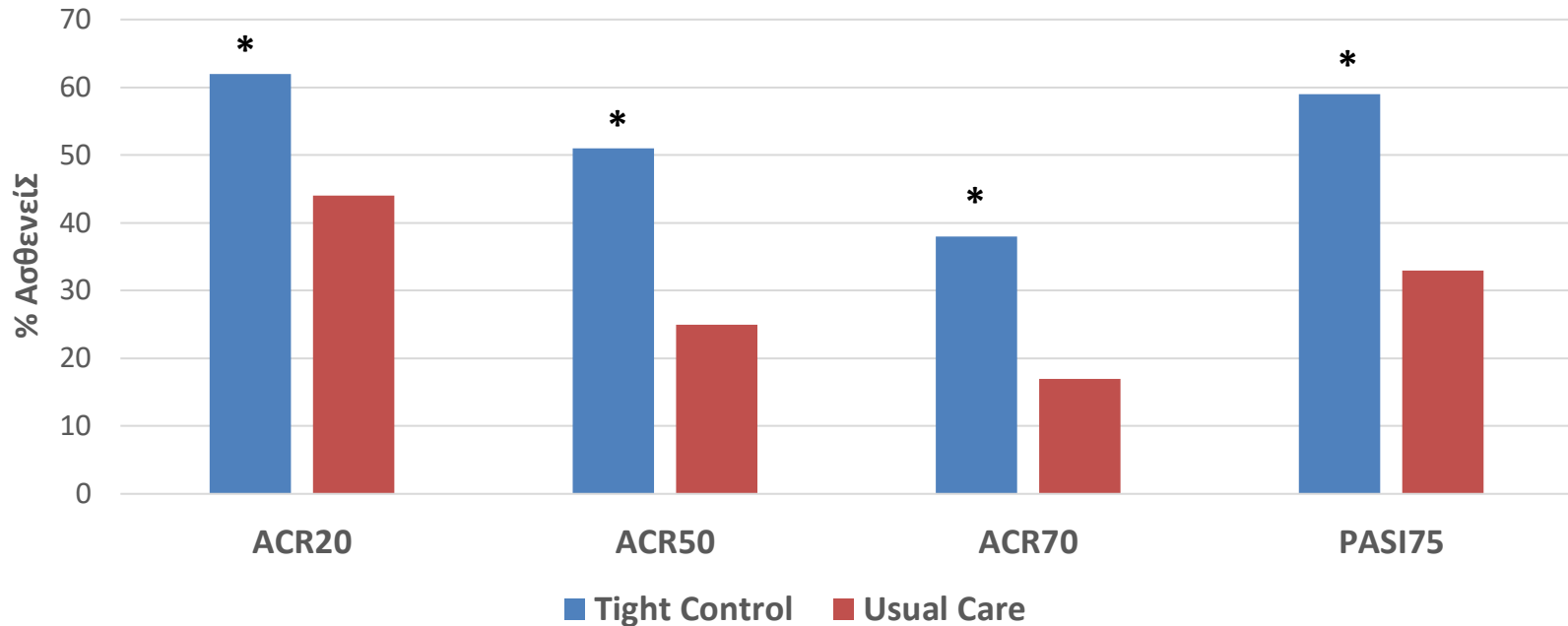
Muhammad Haroon, Phil Gallagher, Oliver FitzGerald

- Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, ακόμη και 6 μήνες καθυστέρηση μέχρι την εξέταση από ρευματολόγο αύξανε τον κίνδυνο για
 - Διαβρώσεις **x 4,25**
 - Διαταραχή λειτουργικότητας (HAQ) **x 2,2**

Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial

Laura C Coates, Anna R Moverley, Lucy McParland, Sarah Brown, Nuria Navarro-Coy, John L O'Dwyer, David M Meads, Paul Emery, Philip G Conaghan*, Philip S Helliwell*

Κλινικές Εκβάσεις (48 εβδομάδες)

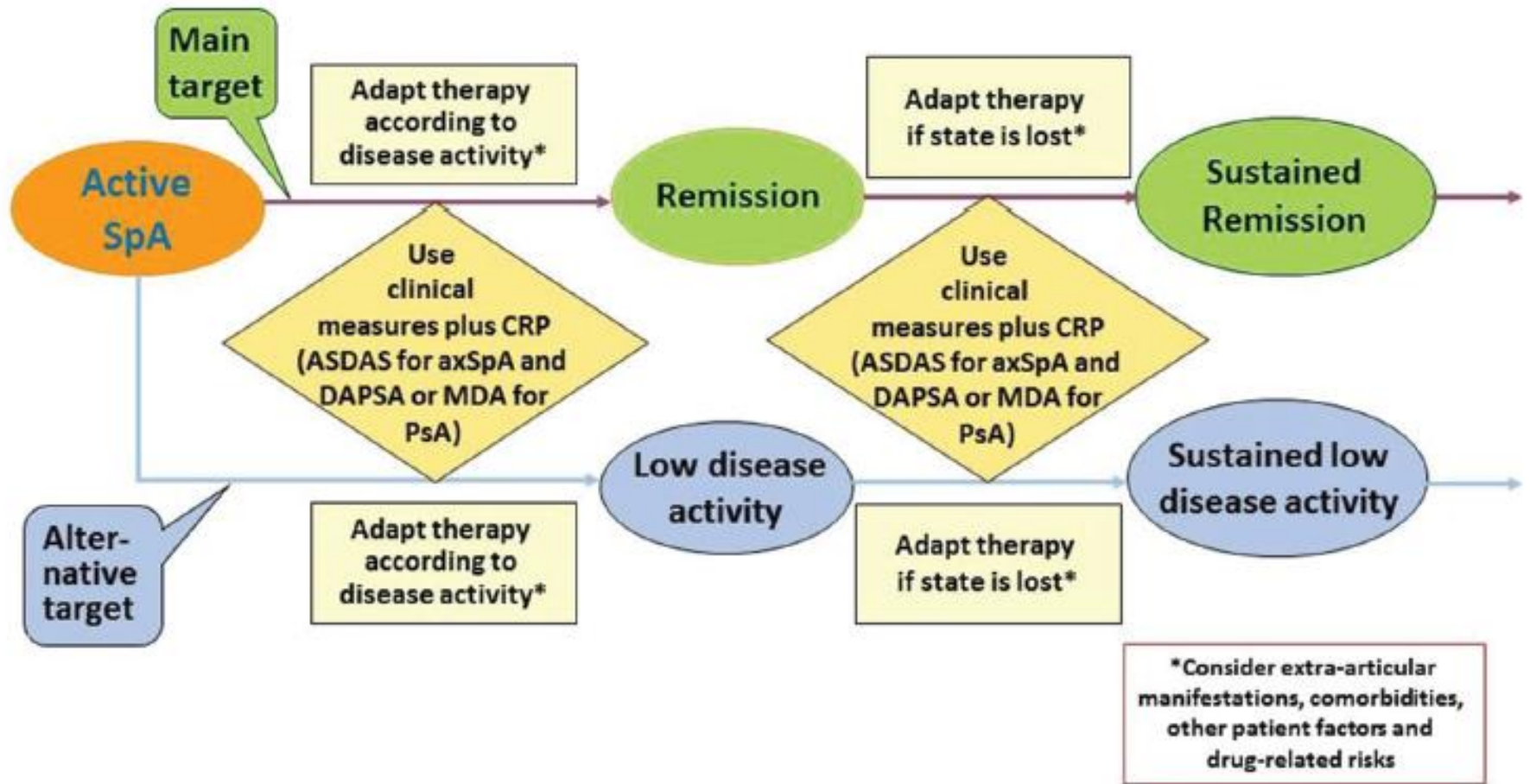


* $p < 0,05$

Βασικές αρχές θεραπείας

- **Ετερογενής και δυνητικά σοβαρή** νόσος → Διεπιστημονική προσέγγιση
- Η θεραπεία είναι προϊόν **συναπόφασης** του γιατρού με τον ασθενή λαμβάνοντας υπόψη το προσδοκώμενο κλινικό όφελος, τους πιθανούς κινδύνους και τα κόστη
- Κύριος στόχος είναι η **βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής** μέσω ελέγχου των συμπτωμάτων, πρόληψης των δομικών βλαβών, ομαλοποίησης της λειτουργικότητας και της κοινωνικής συμμετοχής.

Ειδικότεροι στόχοι της θεραπείας



Smolen JS et al. Treating AxSpA and perSpA, especially PsA, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):3-17

Μέτρηση της ΨΑ

Table 1 Scores for PsA (disease manifestations depicted in green colour are included, those depicted in red colour are not included in the respective score)

		Biomarker of inflammation	Articular inflammation			Global and pain assessments			Non-articular inflammatory musculoskeletal manifestations			Mixture of inflammatory activity and outcome	Non-musculoskeletal manifestations of PsA	
		Laboratory (C-reactive protein/erythrocyte sedimentation rate)	Swollen joints	Tender joints	Joints VAS	Patient global VAS	Patient pain VAS	Physician global VAS	Enthesitis	Dactylitis	Axial	Function	Health-related quality of life	Skin
Multidimensional	CPDAI	Red	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	GRACE	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green
	PASDAS	Green	Green	Green	Red	Green	Red	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green
	MDA	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red	Green
Unidimensional	DAPSA	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red

Calculations

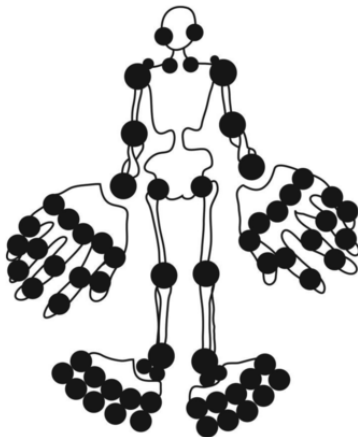
Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI): Peripheral arthritis (TJC of 68 joints+SJC of 66 joints+HAQ), skin disease (PASI+DLQI), enthesitis (Leeds Enthesitis Index), dactylitis count, axial disease (BASDAI+ASQoL); each domain is scored 0–3 (for 'no', 'mild', 'moderate' and 'severe' involvement based on disease activity and impact measures) giving a total of 0–15, in which 0 represents no disease activity.

GRAppa Composite Exercise (GRACE) index: (1–arithmetic mean of eight variables)×10, the arithmetic mean is based on eight equally weighted variables TJC and SJC, HAQ, PtGA by VAS (1–10 cm), patient skin VAS (1–10 cm), patient joint VAS (1–10 cm), PASI (0–72), PsAQoL (0–20); the index provides a score of 0–10, where 0 is best and 10 is worst.

Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS): $((0.18/\text{PGA}) + (0.159/\text{PtGA}) - (0.253 \times \sqrt{\text{SF-36}}) + (0.101 \times \text{LN}(\text{SJC} + 1)) + (0.048 \times \text{LN}(\text{TJC} + 1)) + (0.23 \times \text{LN}(\text{LEI} + 1)) + (0.37 \times \text{LN}(\text{tender dactylitis count} + 1)) + (0.102 \times \text{LN}(\text{CRP} + 1)) + 2) \times 1.5$

Minimal Disease Activity (MDA): Fulfillment of five of seven criteria: TJC ≤1/68, SJC ≤1/66, PASI ≤1 or BSA ≤3, enthesitis ≤1, PtGA (by VAS, 1–10 cm) ≤2 cm, pain VAS (1–10 cm) ≤1.5 cm, HAQ ≤0.5.

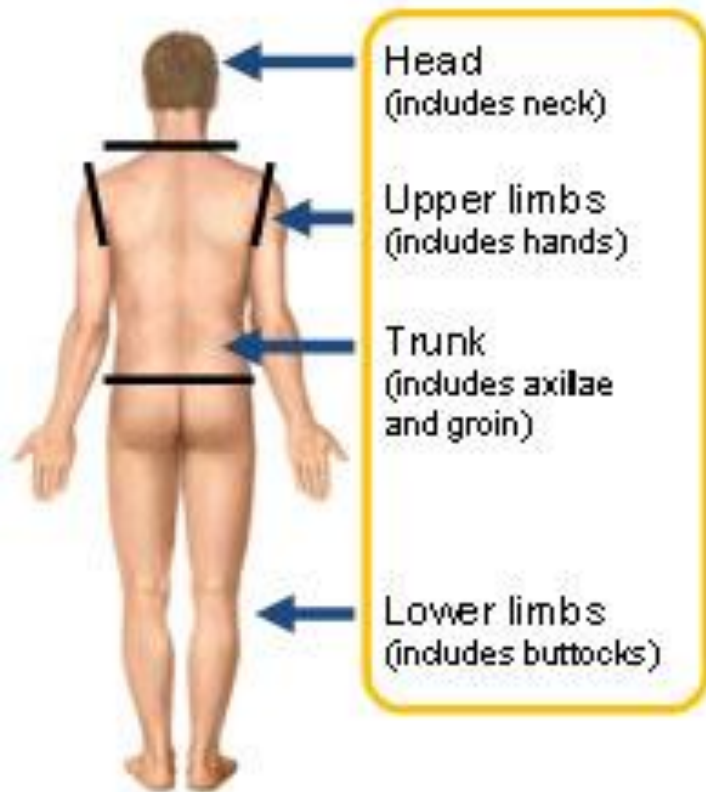
Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA): Sum of SJ66+TJ68+PtGA (in cm)+pain VAS (in cm)+CRP (mg/dL).



68 Joint count

PASI

4 Body Areas



Grading of Psoriatic Plaques

	Absent Score 0	Mild Score 1	Moderate Score 2	Severe Score 3	Very Severe Score 4
Intensity					
Erythema					
Induration					
Scaling					

Composite absolute score: 0–72

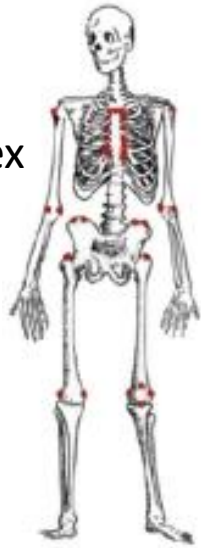
Treatment response relative to baseline: PASI 75/90/100

Υπολογισμός του PASI

	Head & Neck	Upper ext.	Trunk	Lower ext.
Erythema (0-4)	4	4	4	4
Scale (0-4)	4	4	4	4
Induration (0-4)	4	4	4	4
Sum (E+I+S)	12	12	12	12
Body surface area (1-6)	6	6	6	6
Sum x Area	72	72	72	72
Area multiplier	0.1	0.2	0.3	0.4
Sum x Area	7.2	14.4	21.6	28.8
PASI total	72			

Ενθεσίτιδα

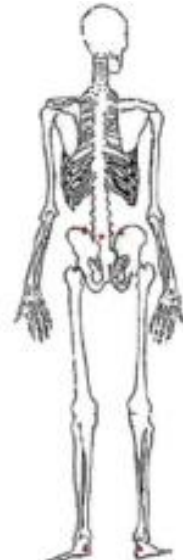
Mander Enthesitis Index
N=66



MEI



MASES



Maastricht Ankylosing
Spondylitis Enthesitis
Score
N=13

Spondyloarthritis Research
Consortium of Canada
N=18



SPARCC



LEI

Leeds Enthesitis Index
N=6

Δακτυλίτιδα

Leeds Dactylitis Instrument

- Αναλογία περιμέτρου προσβεβλημένου δακτύλου σε σχέση με το αντίθετό του (ή με τιμή από Πίνακα φυσιολογικών τιμών)
- χΕυαισθησία (0-3)
- Άθροισμα όλων των δακτύλων

Leeds Dactylitis Instrument Basic

- Αναλογία περιμέτρου προσβεβλημένου δακτύλου σε σχέση με το αντίθετό του (ή με τιμή από Πίνακα φυσιολογικών τιμών)
- χΕυαισθησία (0: Όχι-1: Ναι)
- Άθροισμα όλων των δακτύλων

Ψωριασική Ονυχία – NAPSI score

Κλινική εικόνα

Μήτρα

- Βοθρία
- Λευκονυχία
- Δυστροφία

Κοίτη

- Ονυχόλυση
- Σταγόνα ελαίου
- Σχισοειδείς αιμορραγίες

Πτυχές

- Παρωνυχία

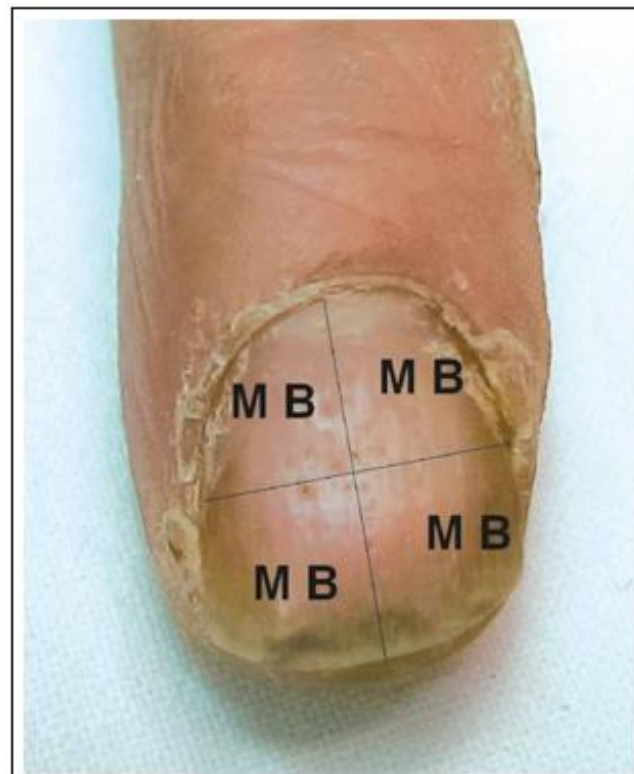


Figure 1 NAPSI calculation - each nail is divided in four quadrants and the presence of lesion(s) of nail matrix (M) or nail bed (B) is counted as 1 point (max 2 points for each quadrant, 8 points for each nail).

M (nail matrix disorders): pitting, lunula erythema, leukonychia, crumbling.

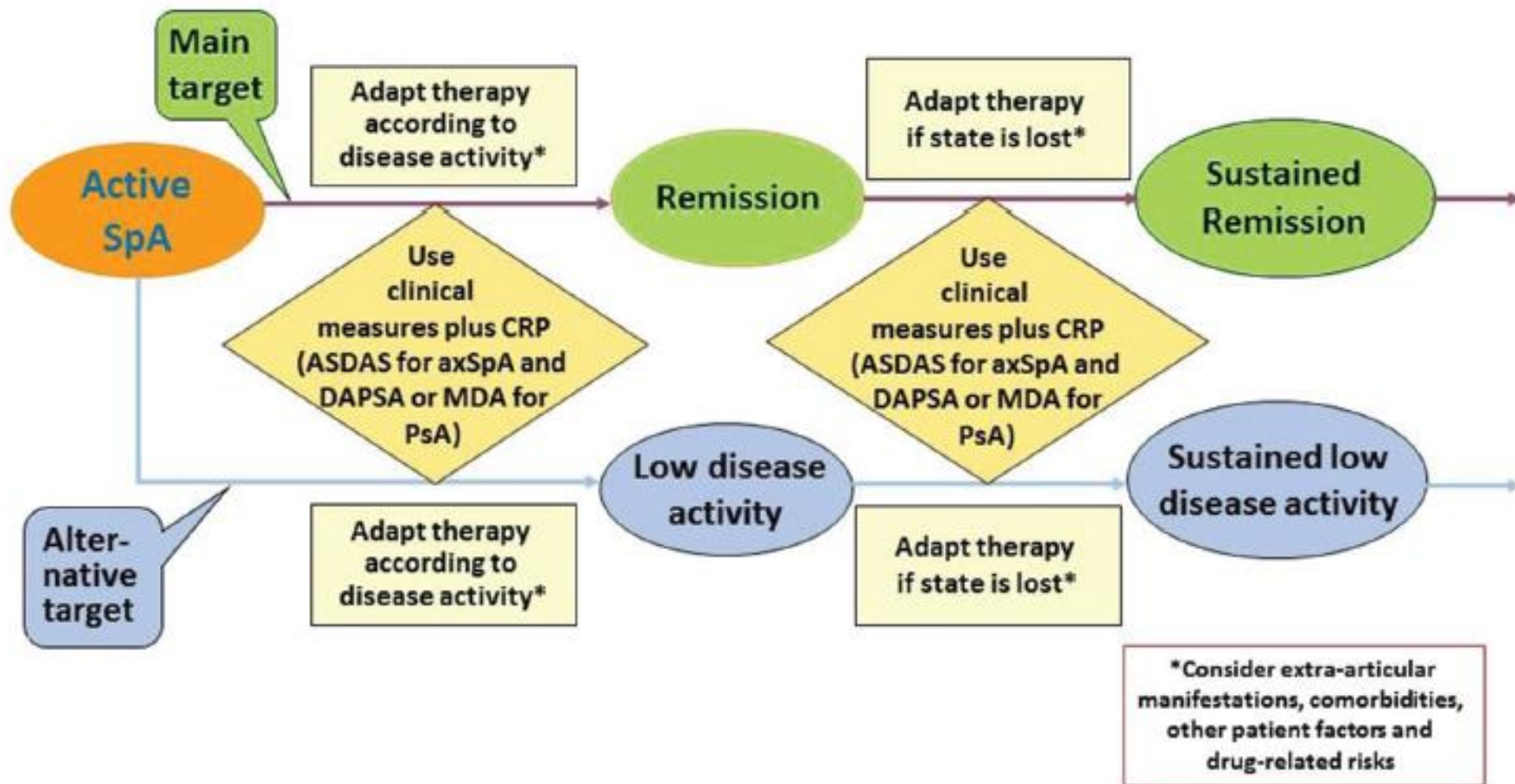
B (nail bed disorders): onycholysis, oil drop, hyperkeratosis, splinter haemorrhage.

Τι είναι ύφεση στην ΨΑ;

- 2017 T2T recommendations: «Η ύφεση δύσκολα ορίζεται στην ΨΑ. Η ύφεση θα πρέπει να θεωρείται ως απάλειψη της φλεγμονής (απουσία σημαντικής κλινικής ή εργαστηριακής ενεργότητας)»
- GRAPPA 2021: «Ο στόχος της θεραπείας της ΨΑ σε όλους τους ασθενείς είναι η επίτευξη του χαμηλότερου δυνατού επιπέδου ενεργότητας της νόσου σε όλα τα πεδία. Όταν θα γίνουν αποδεκτοί ορισμοί της ύφεσης και της χαμηλής ενεργότητας, αυτά θα περιληφθούν στο στόχο»

Ολιγοαρθρίτιδα vs Πολυαρθρίτιδα





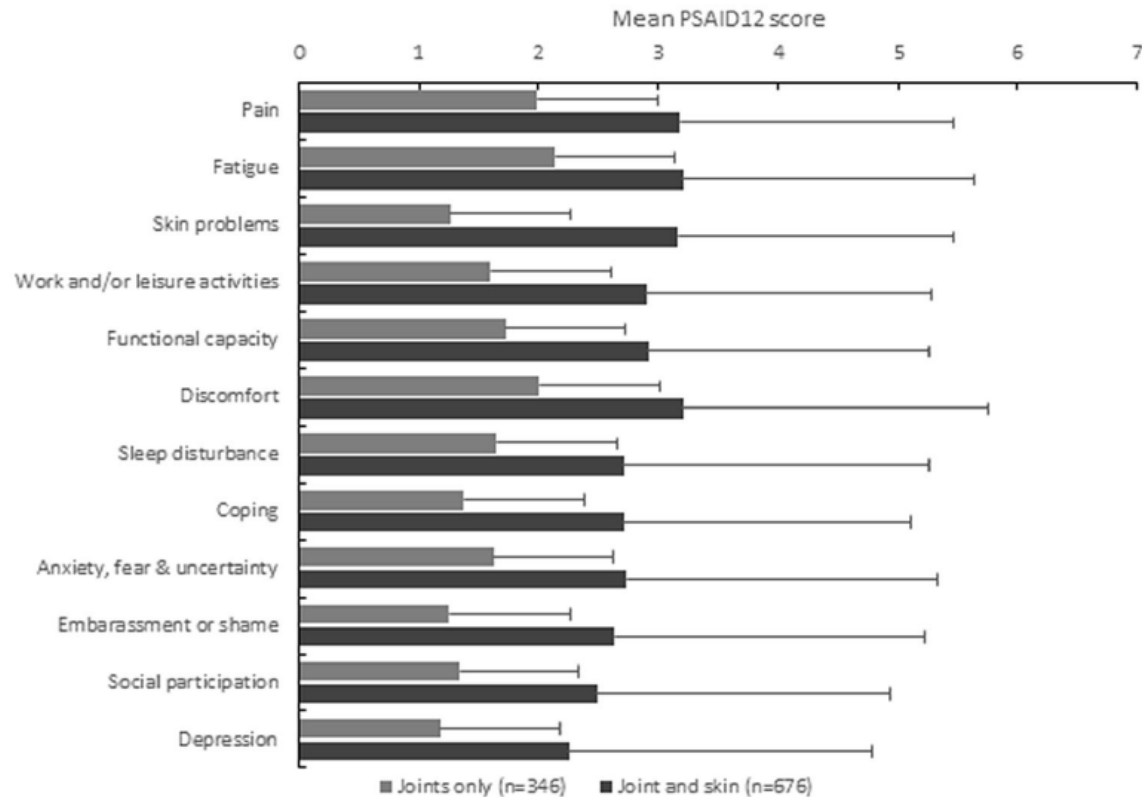
Ελληνικό Θεραπευτικό Πρωτόκολλο ΨΑ

4. Στόχοι της θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με περιφερική προσβολή είναι η **ύφεση (DAPSA < 4, Παράρτημα, Πίνακας 2)** ή η **χαμηλή ενεργότητα (DAPSA < 14 ή Ελάχιστη ενεργότητα νόσου/MDA-Minimal Disease Activity)**, (Παράρτημα, Πίνακας 2) της νόσου.

5. Για την επίτευξη των παραπάνω θεραπευτικών στόχων, απαιτείται η συχνή παρακολούθηση των ασθενών, κάθε **1-3 μήνες** (ασθενείς με μέτρια/υψηλή ενεργότητα νόσου) ή **3-6 μήνες** (ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα/ύφεση της νόσου).

<https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis/therapeytika-prwtokolla-syntagografshs/diagnwstika-kai-therapeytika-prwtokolla-syntagografshs/5627-diagnwstika-kai-therapeytika-prwtokolla-syntagografshs-reymatologikwn-noshmatwn>

Επιβάρυνση των ασθενών με ΨΑ από την αρθρική και δερματική προσβολή



Analysis of individual PsAID12 scores in patients with 'joint-only' and 'joint and skin' symptoms. Significant differences between the two groups were seen for all questions making up the PsAID12 questionnaire.

Η ύφεση θα πρέπει να θεωρείται ως απάλειψη της φλεγμονής

Εγκεκριμένες Θεραπείες της ΨΑ (EMA, 10/2022)

Αντιφλεγμονώδη	csDMARDs		bDMARDs	
<ul style="list-style-type: none"> • Συστηματικά μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη 	Μεθοτρεξάτη		Έναντι TNFα	Infliximab
	Λεφλουνομίδη			Etanercept
	Κυκλοσπορίνη			Adalimumab
	Σουλφασαλαζίνη			Certolizumab
<ul style="list-style-type: none"> • Ενδοαρθρικά/τοπικά/συστηματικά γλυκοκορτικοειδή 	tsDMARDs		Έναντι IL-12/23	Ustekinumab
	Apremilast		Έναντι IL-17	Secukinumab
	JAK inhibitors	Tofacitinib	Έναντι IL-23	Guselkumab
		Upadacitinib		Risankizumab
			Αναστολέας συνδιέγερσης	Abatacept

Προτεραιοποίηση: Η λογική των συστάσεων

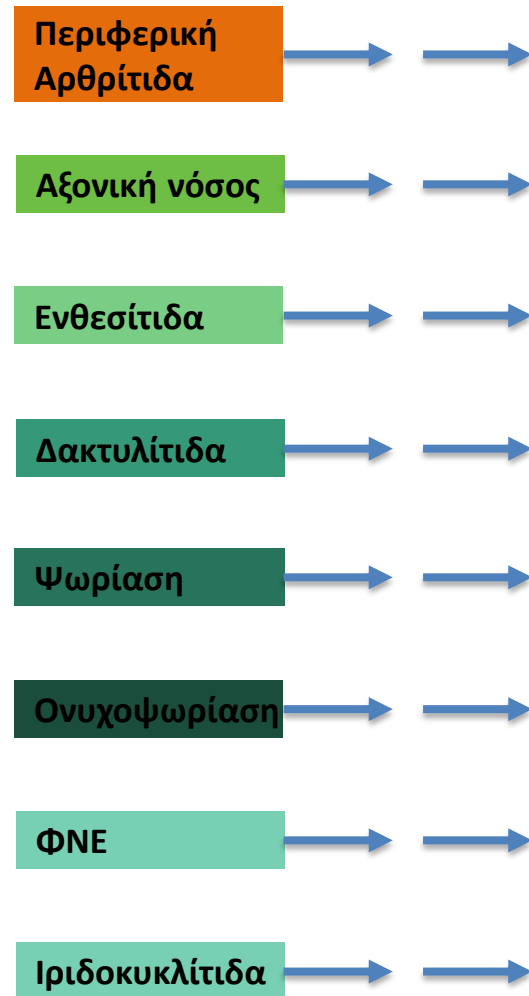
- Από τη βασική στην πιο προωθημένη (EULAR, EPE)
- Ανάλογα με τις εκάστοτε παρούσες κλινικές εκδηλώσεις (GRAPPA)
- Παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη
 - Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα
 - Καταγεγραμμένη ασφάλεια
 - Συσσωρευμένη εμπειρία
 - Κόστος για το ασφαλιστικό σύστημα

Διάρθρωση συστάσεων

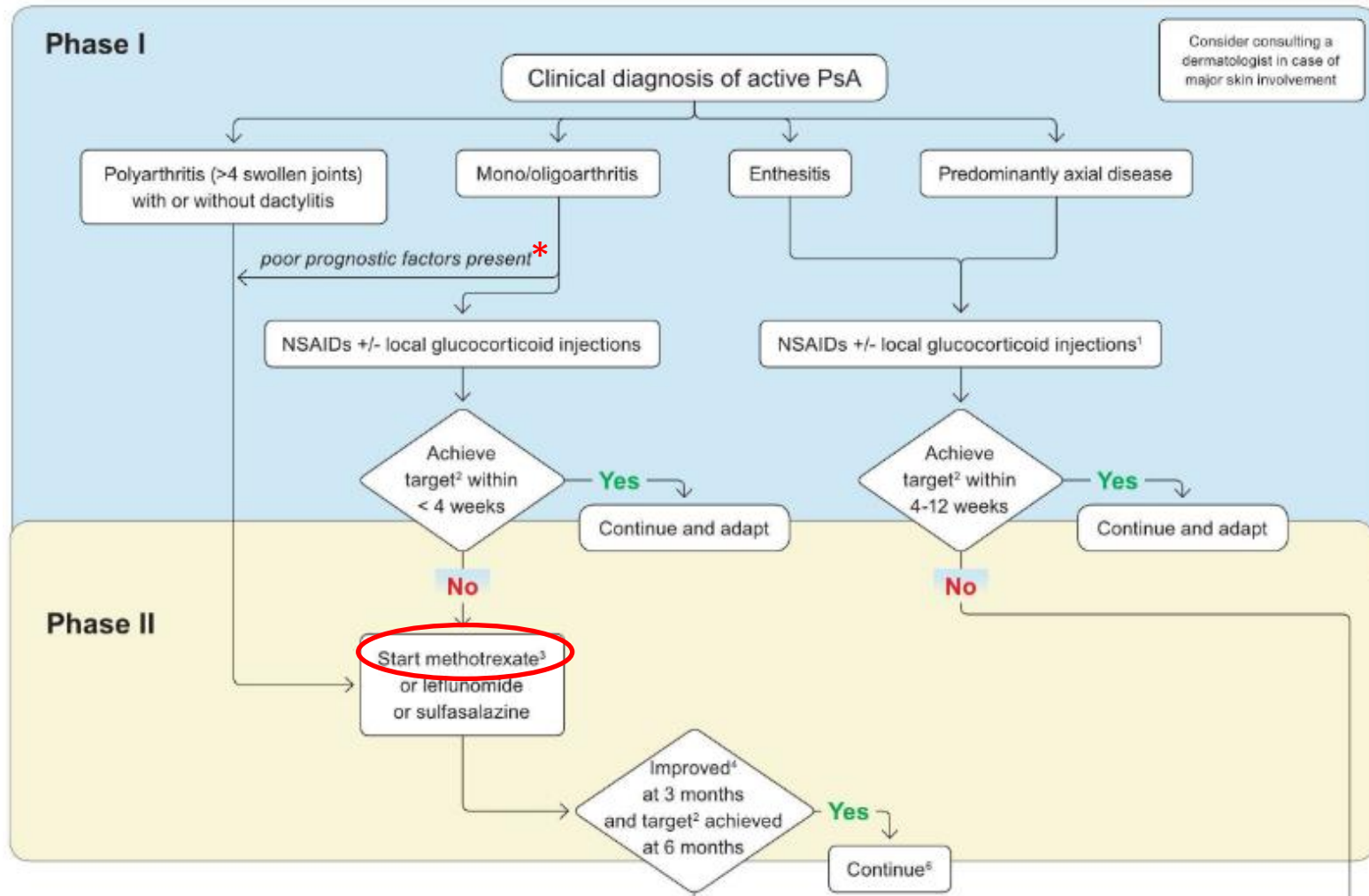
EULAR, EPE



GRAPPA



ΨΑ: Αρχική Θεραπεία



*Ακτινολογική βλάβη, δακτυλίτιδα, ονυχοψωρίαση, ↑ΤΚΕ/CRP

Η MTX στην ΨΑ

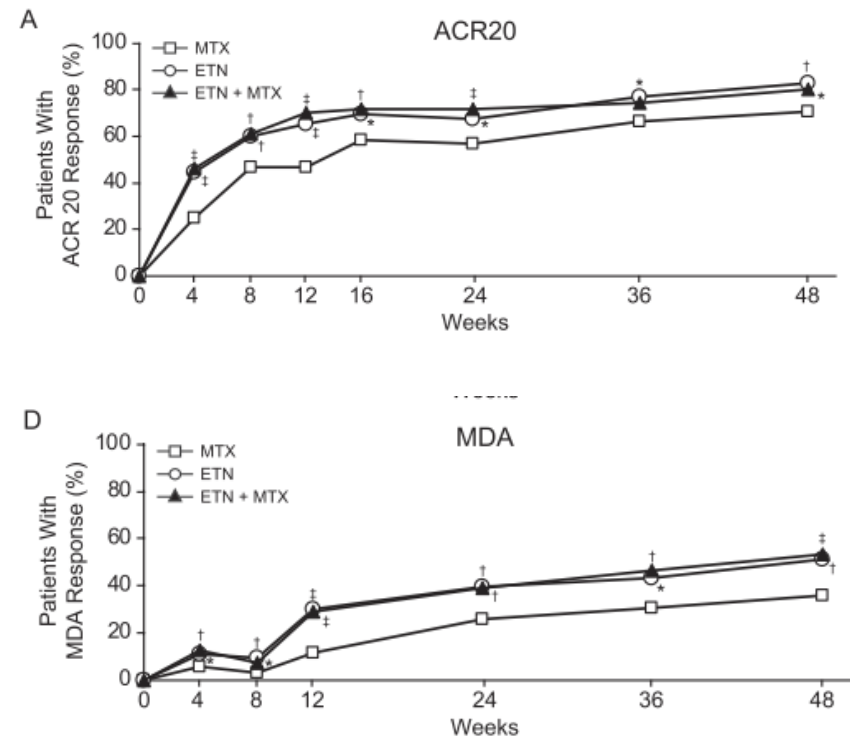
MTX vs placebo

TABLE 2 Effect of MTX on PsARC and other global indices in ITT analysis of all randomized patients

Global index	OR (95% CI)	P-value
PsARC	1.77 (0.97, 3.23)	0.06
ACR20 responders	2.00 (0.65, 6.22)	0.23
DAS-28 responders	1.70 (0.90, 3.17)	0.10

ORs were adjusted for age, sex and disease duration.

ETC vs ETC+MTX vs MTX



Side Effects of Methotrexate and Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Differences in Tolerability Among Patients With Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis

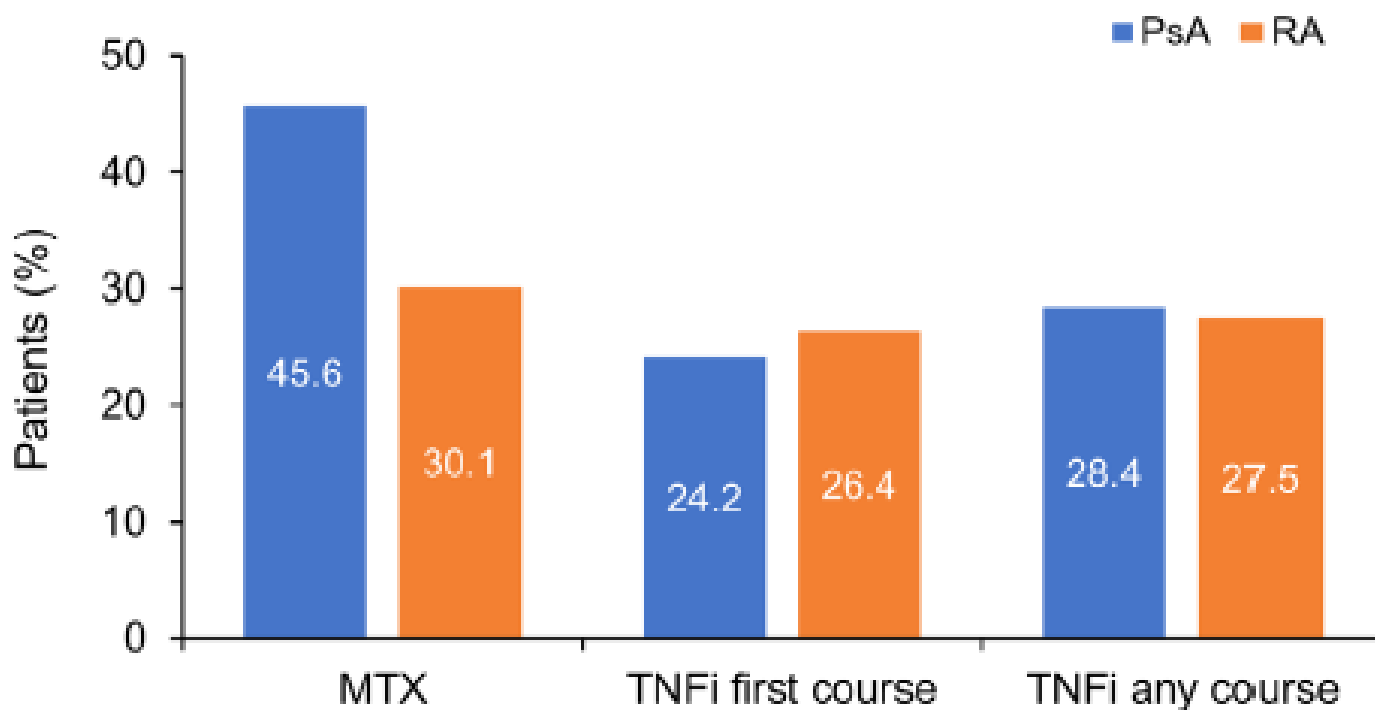
Alexis Ogdie,¹ Ervant J. Maksabedian Hernandez,²  Yomei Shaw,³ Bradley Stolshek,² and Kaleb Michaud⁴

Table 1. Demographics and baseline characteristics of new initiators of MTX and TNFi

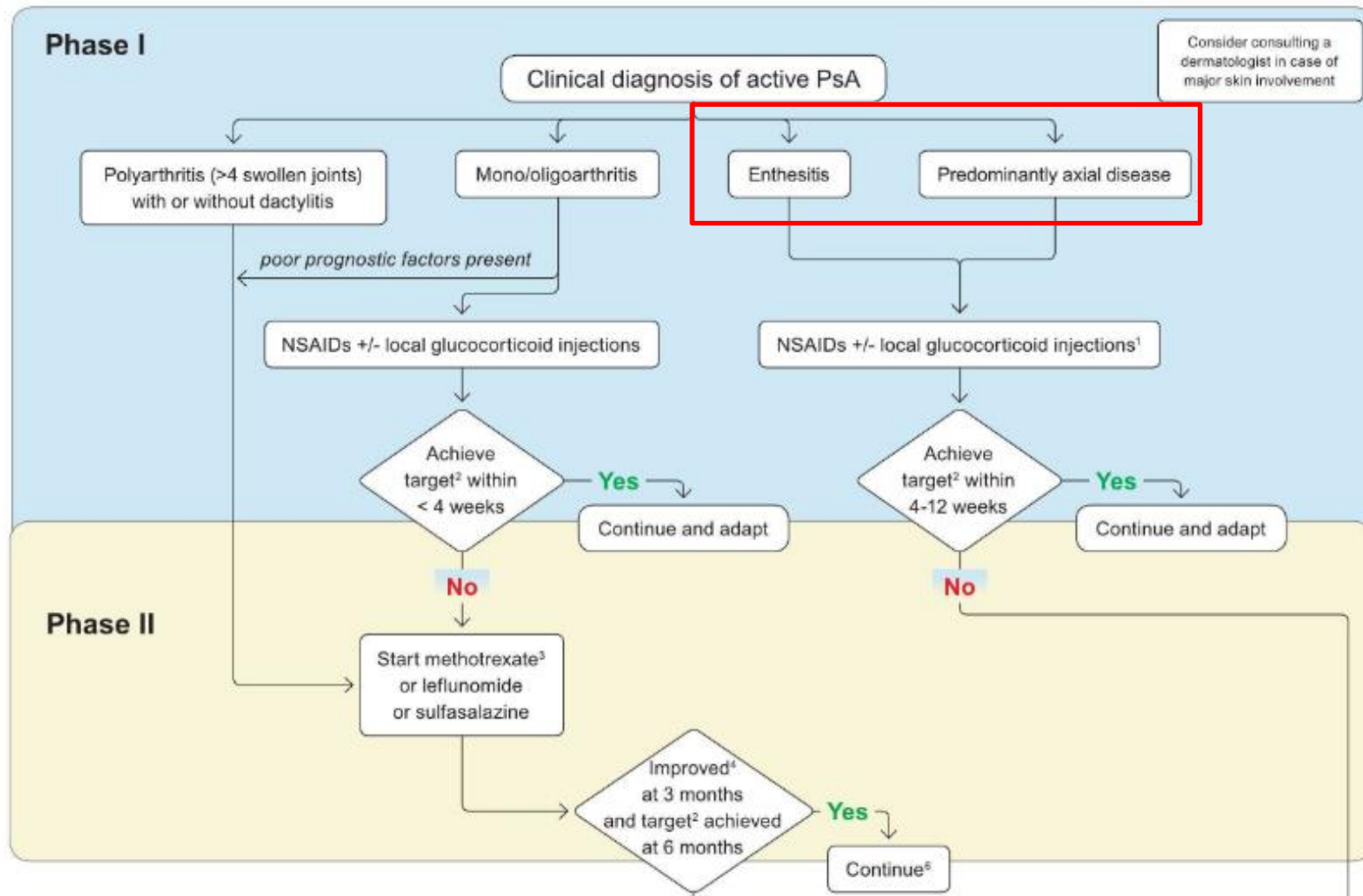
Characteristic	MTX initiators		TNFi initiators ^a	
	PsA (N = 116)	RA (N = 4247)	PsA (N = 124)	RA (N = 4361)
Age, y, mean (SD)	53.5 (10.8)	59.1 (12.3)	53.8 (11.8)	49.6 (12.2)
Female, n (%)	81 (69.8)	3,467 (81.6)	87 (70.2)	3,554 (81.5)
Duration, y, mean (SD)	11.2 (9.5)	13.5 (10.9)	12.3 (9.4)	14.8 (10.8)
College educated, n (%)	71 (61.2)	2,408 (56.7)	38 (30.6)	1,699 (39.0)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	31.4 (8.0)	28.1 (6.8)	31.1 (8.0)	28.3 (6.8)
Obesity, n (%)	57 (49.1)	1,282 (30.2)	58 (46.8)	1,362 (31.2)
Comorbidity count, mean (SD)	1.6 (2.4)	1.4 (1.6)	1.5 (1.5)	1.4 (1.6)
Count of symptoms reported, mean (SD)	9.3 (6.9)	8.0 (6.0)	9.2 (6.4)	8.2 (6.0)
Depression, n (%)	32 (27.6)	679 (16.0)	30 (24.2)	666 (15.3)
Fibromyalgia ^b , n (%)	10 (8.6)	115 (2.7)	10 (8.1)	110 (2.5)
Concomitant MTX, n (%)	—	—	58 (46.8)	2,410 (55.3)
Concomitant TNFi, n (%)	90 (77.6)	3,424 (80.6)	—	—
Subcutaneous MTX, n (%)	24 (21)	946 (22)	11 (8.9)	592 (13.6)
Dose of MTX				
Median (IQR)	15.0 (12.5-20.0)	15.0 (10.0-15.0)	15.0 (12.5-20.0)	15.0 (12.5-20.0)
Mean (SD)	15.5 (4.8)	13.7 (5.1)	16.2 (5.8)	15.3 (5.4)

Αναφορά ΑΕ λόγω MTX ή TNFi από ασθενείς με ΨΑ & ΡΑ

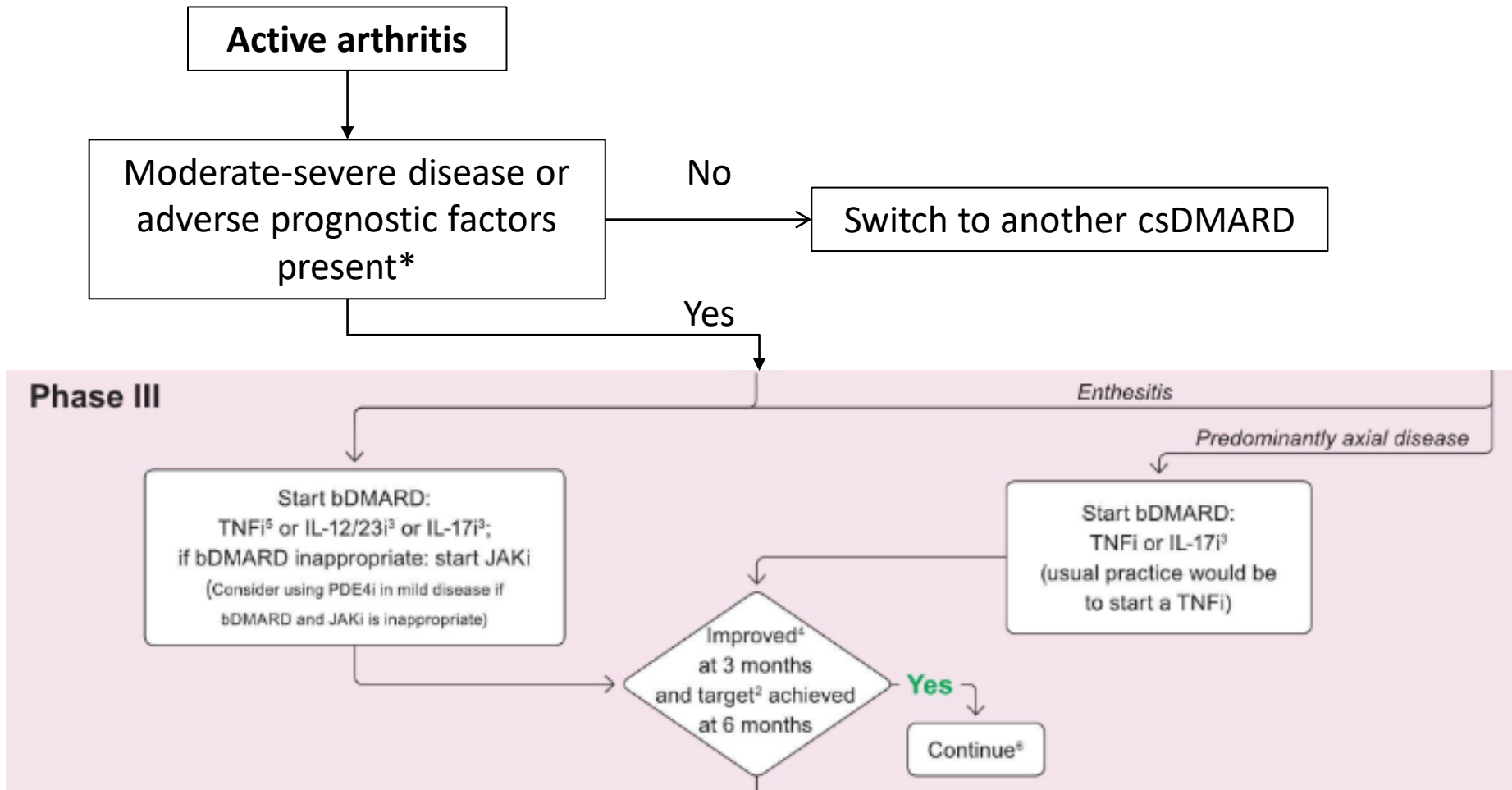
(A) Side effects among MTX and TNFi monotherapy users



ΨΑ: Αρχική Θεραπεία

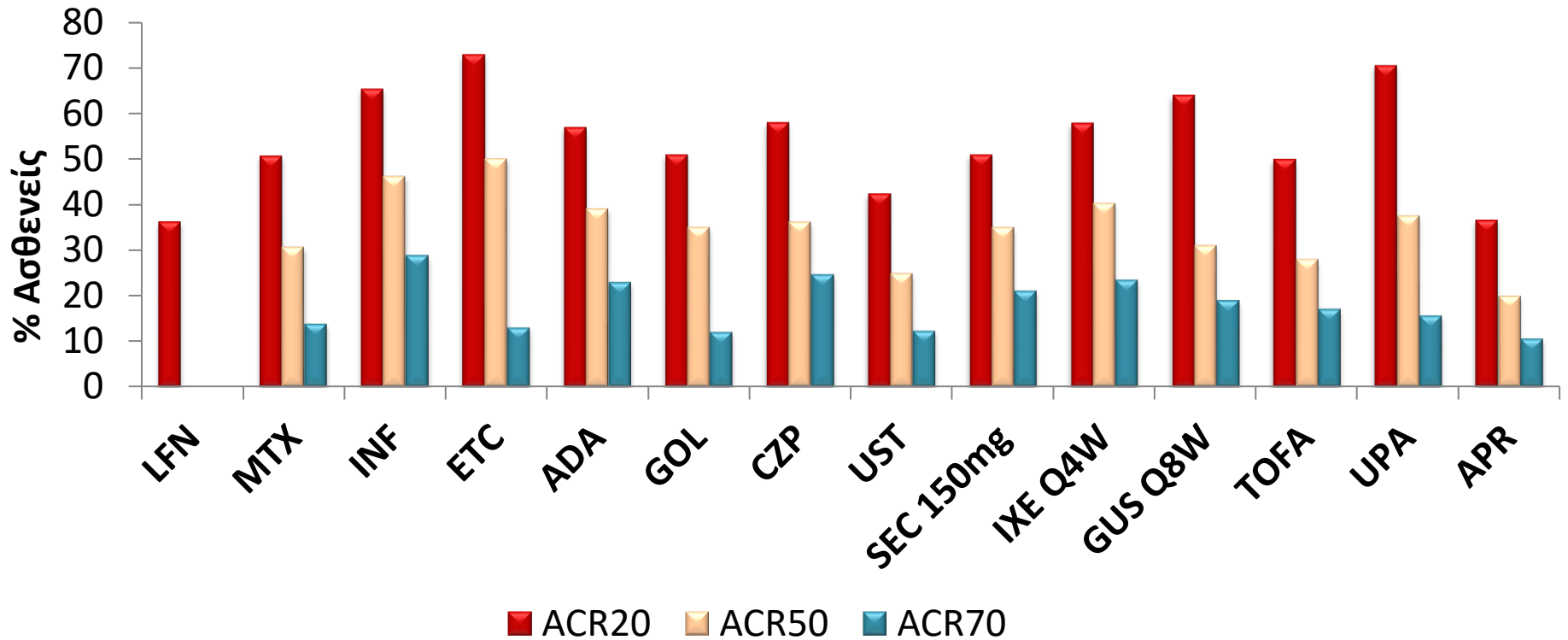


Θεραπεία ΨΑ: 2ο βήμα



*Ακτινολογική βλάβη, δακτυλίτιδα, ονυχοψωρίαση, ↑ΤΚΕ/CRP

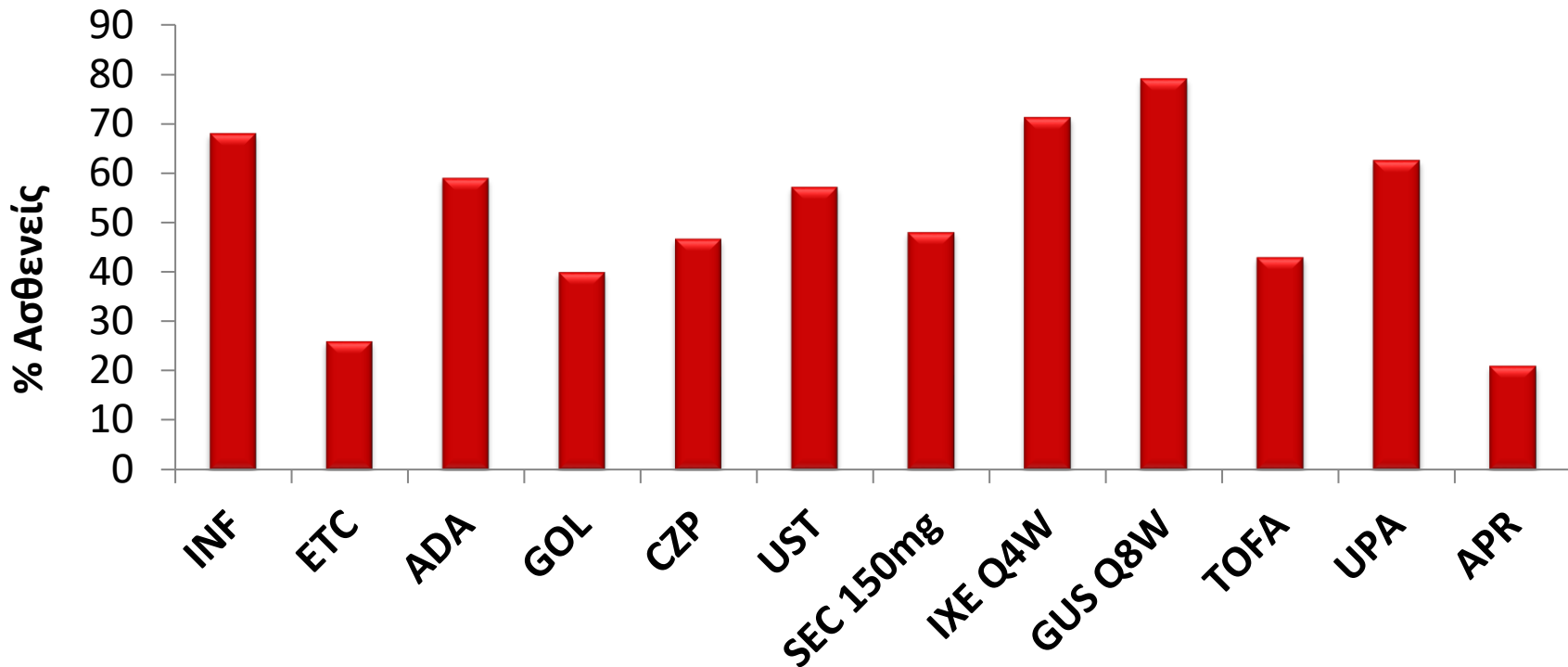
Σύνοψη κλινικών μελετών στη ΨΑ: Αρθρική απάντηση



Kaltwasser JP et al. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1939–1950, Mease PJ et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1112-1124
Antoni CE et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227-1236, Mease PJ et al. *Lancet.* 2000; 356: 385–90, Mease PJ et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279-3289
Kavanaugh A et al. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976-986, Mease PJ et al. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):48-55
McInnes IB et al. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):780-9, McInnes IB et al. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1137-46
Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1020-6, Mease PJ et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:79–87, Mease P et al. *Lancet* 2020; 395: 1126–36,
Mease P et al. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50, McInnes IB et al. *N Engl J Med* 2021;384:1227-39.

Σύνοψη κλινικών μελετών στη ΨΑ: Δερματική απάντηση

PASI75



Kaltwasser JP et al. Arthritis Rheum. 2004;50:1939–1950, Antoni CE et al. Arthritis Rheum. 2005;52:1227-1236

Mease PJ et al. Lancet. 2000; 356: 385–90, Mease PJ et al. Arthritis Rheum.2005;52:3279-3289



Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum. 2009;60:976-986, Mease PJ et al. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):48-55

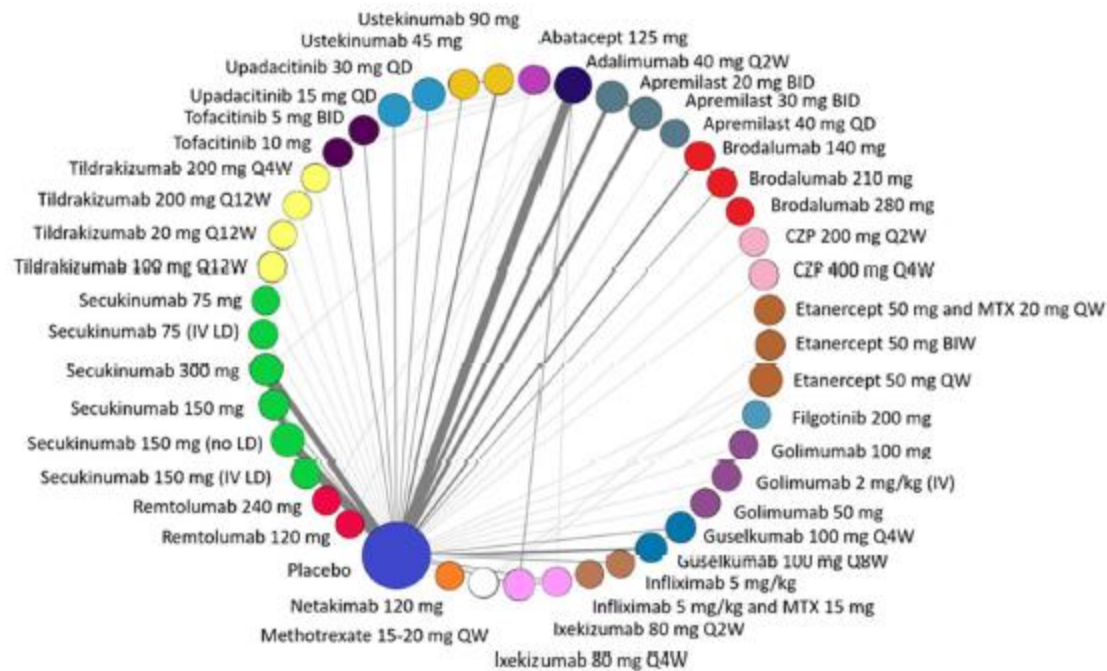
McInnes IB et al. Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):780-9, McInnes IB et al. Lancet. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46

Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2014 Jun;73(6):1020-6, Mease PJ et al. Ann Rheum Dis 2017;76:79–87, Mease P et al. Lancet 2020; 395: 1126–36,

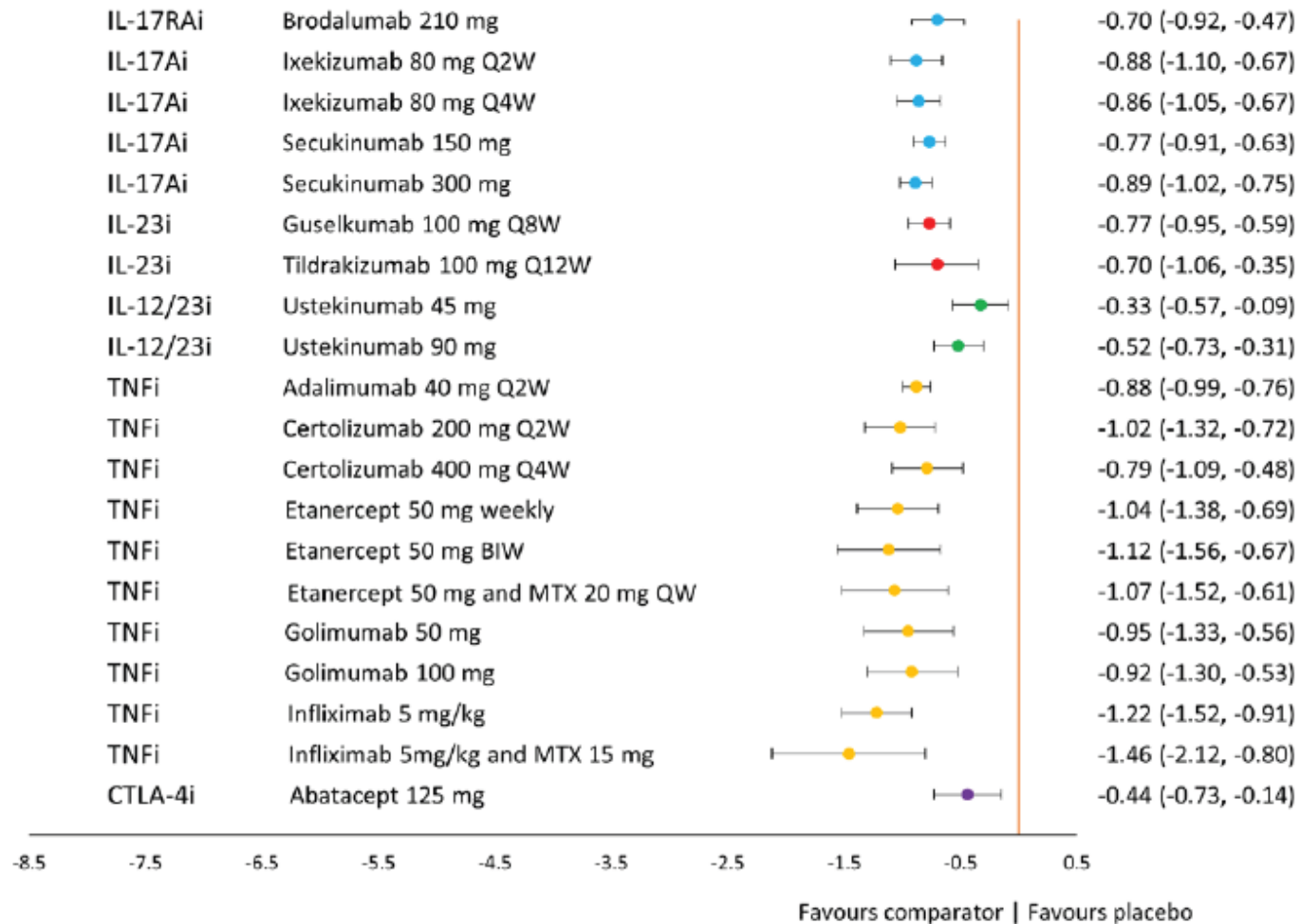
Mease P et al. N Engl J Med 2017;377:1537-50, McInnes IB et al. N Engl J Med 2021;384:1227-39.

Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes

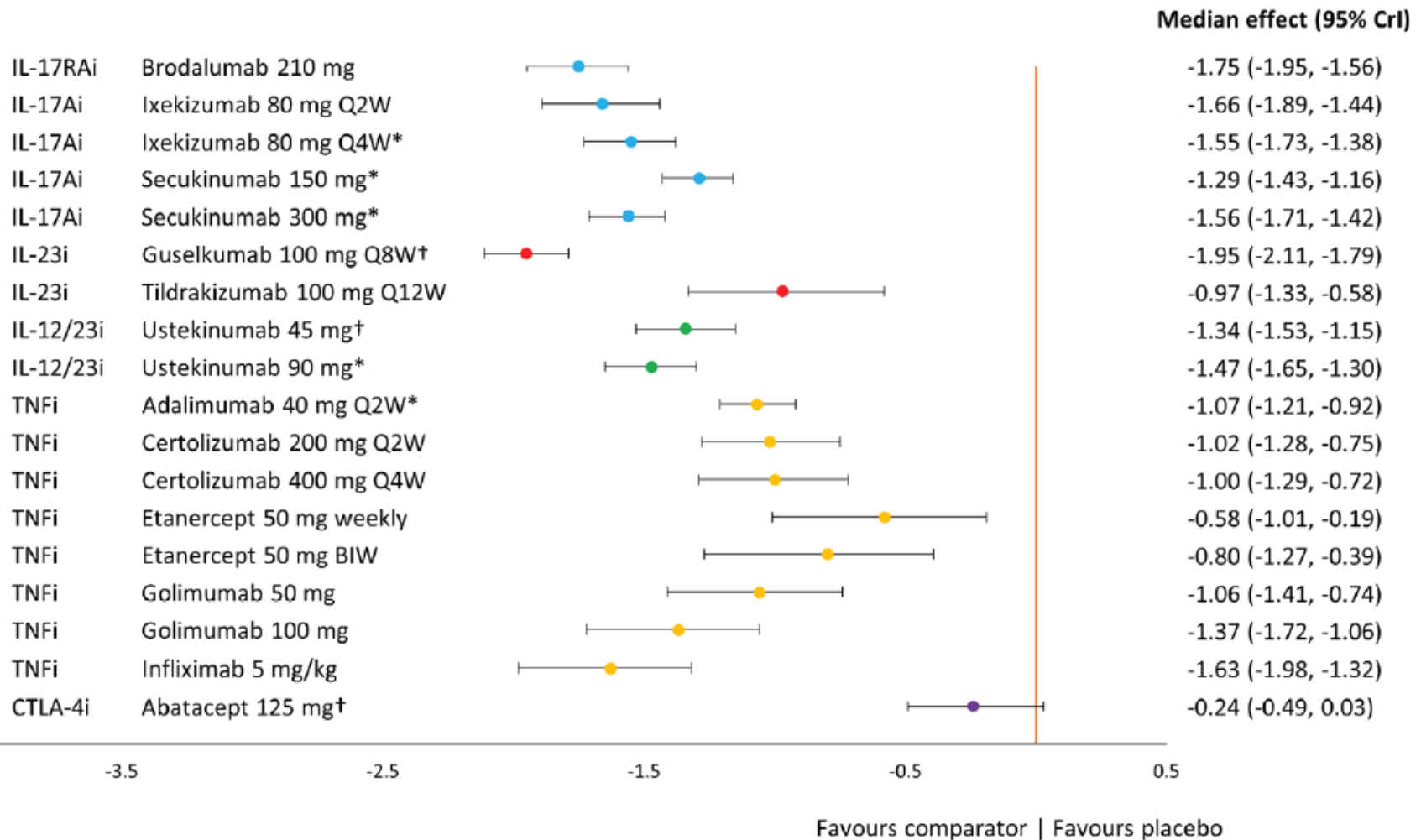
Iain B McInnes ¹, Laura M Sawyer ², Kristen Markus,² Corinne LeReun,³ Celia Sabry-Grant,² Philip S Helliwell ⁴



Απάντηση ACR: Μετα-ανάλυση bDMARDs

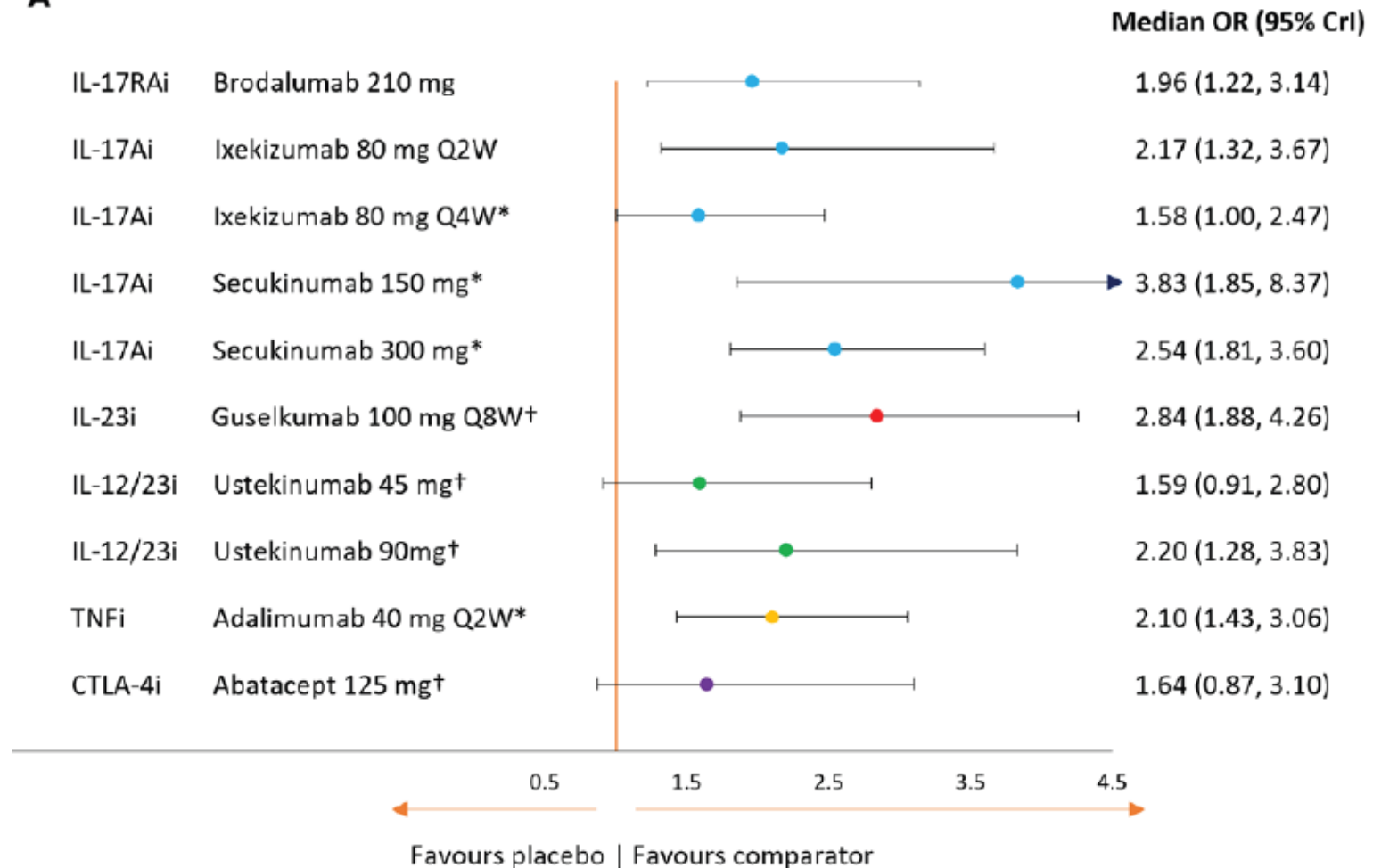


Απάντηση PASI: Μετα-ανάλυση bDMARDs



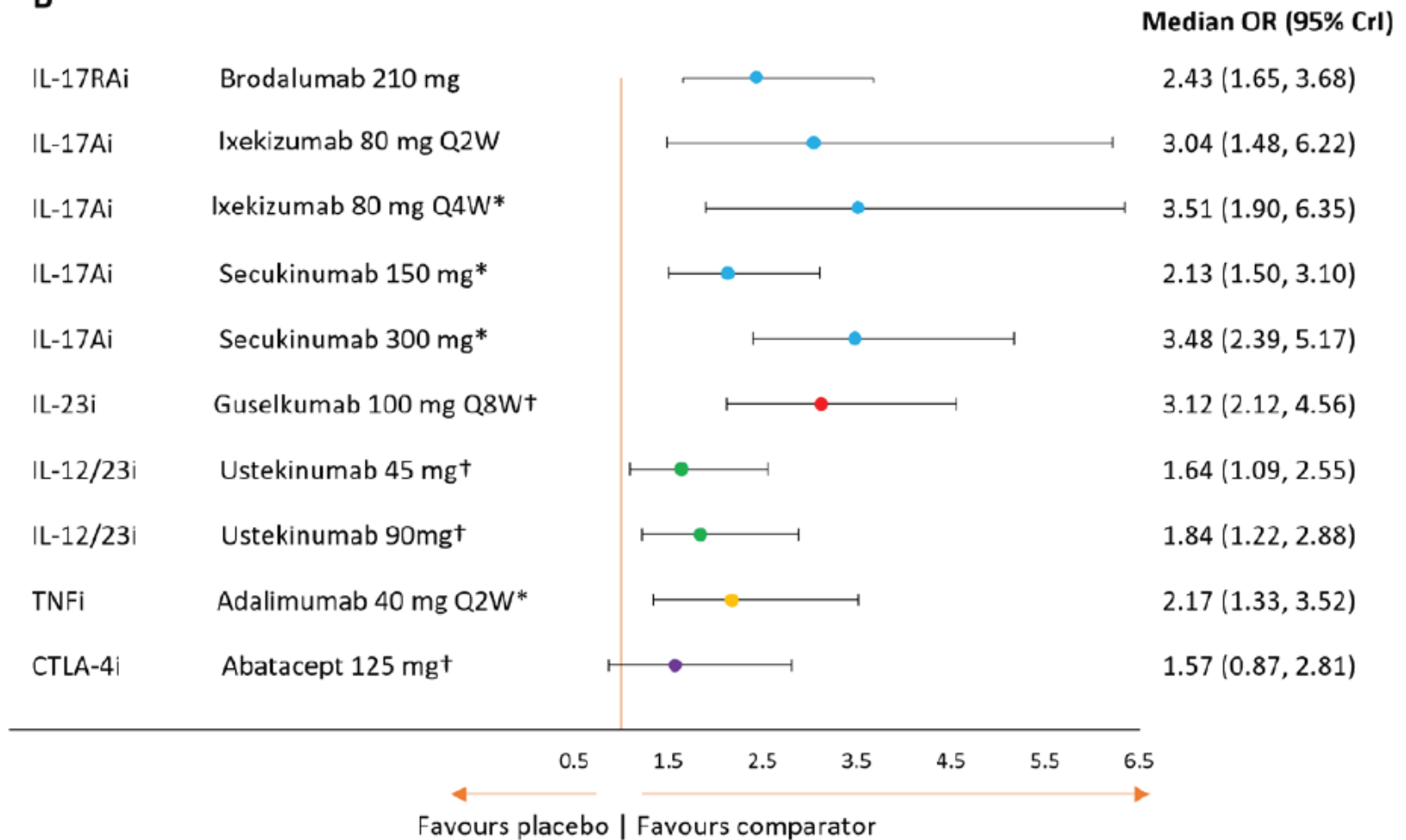
Απάντηση Ενθεσίτιδας: Μετα-ανάλυση bDMARDs

A



Απάντηση Δακτυλίτιδας: Μετα-ανάλυση bDMARDs

B

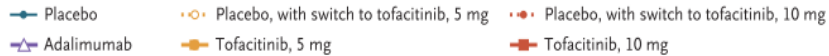


Αναστολείς JAK στην ΨΑ

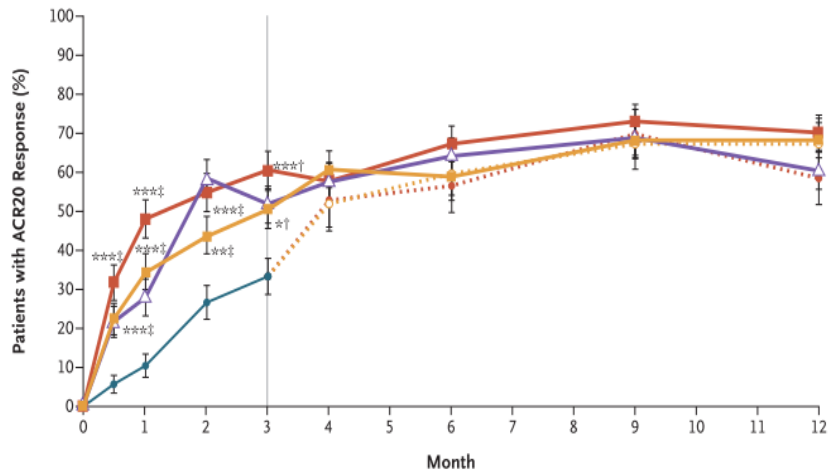
- Tofacitinib
 - RCT vs Adalimumab vs Placebo
 - RCT vs Placebo σε προηγούμενη αποτυχία bDMARDs
- Upadacitinib
 - RCT vs Adalimumab vs Placebo
 - RCT vs Placebo σε προηγούμενη αποτυχία bDMARDs

Αναστολείς JAK vs Adalimumab

Tofacitinib

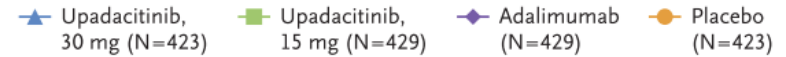


A ACR20 Response

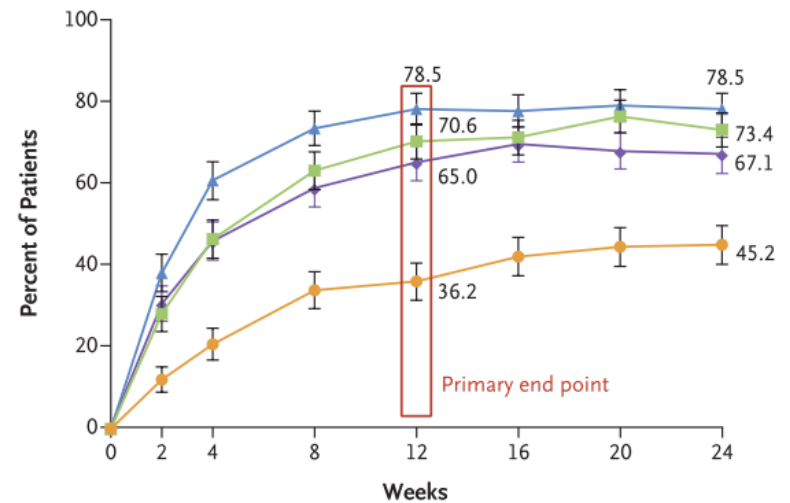


Mease P et al. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50

Upadacitinib



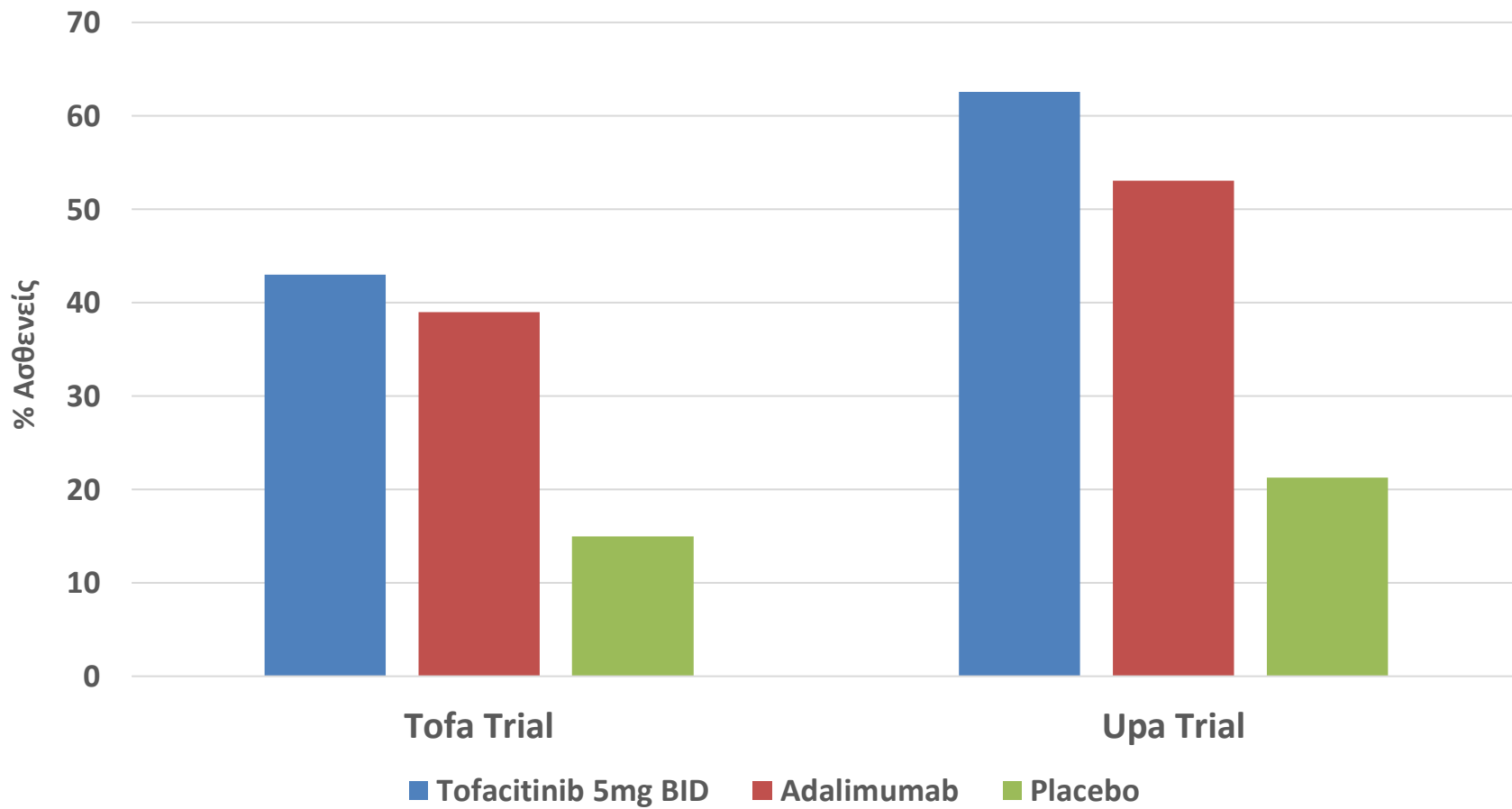
A ACR20 Response



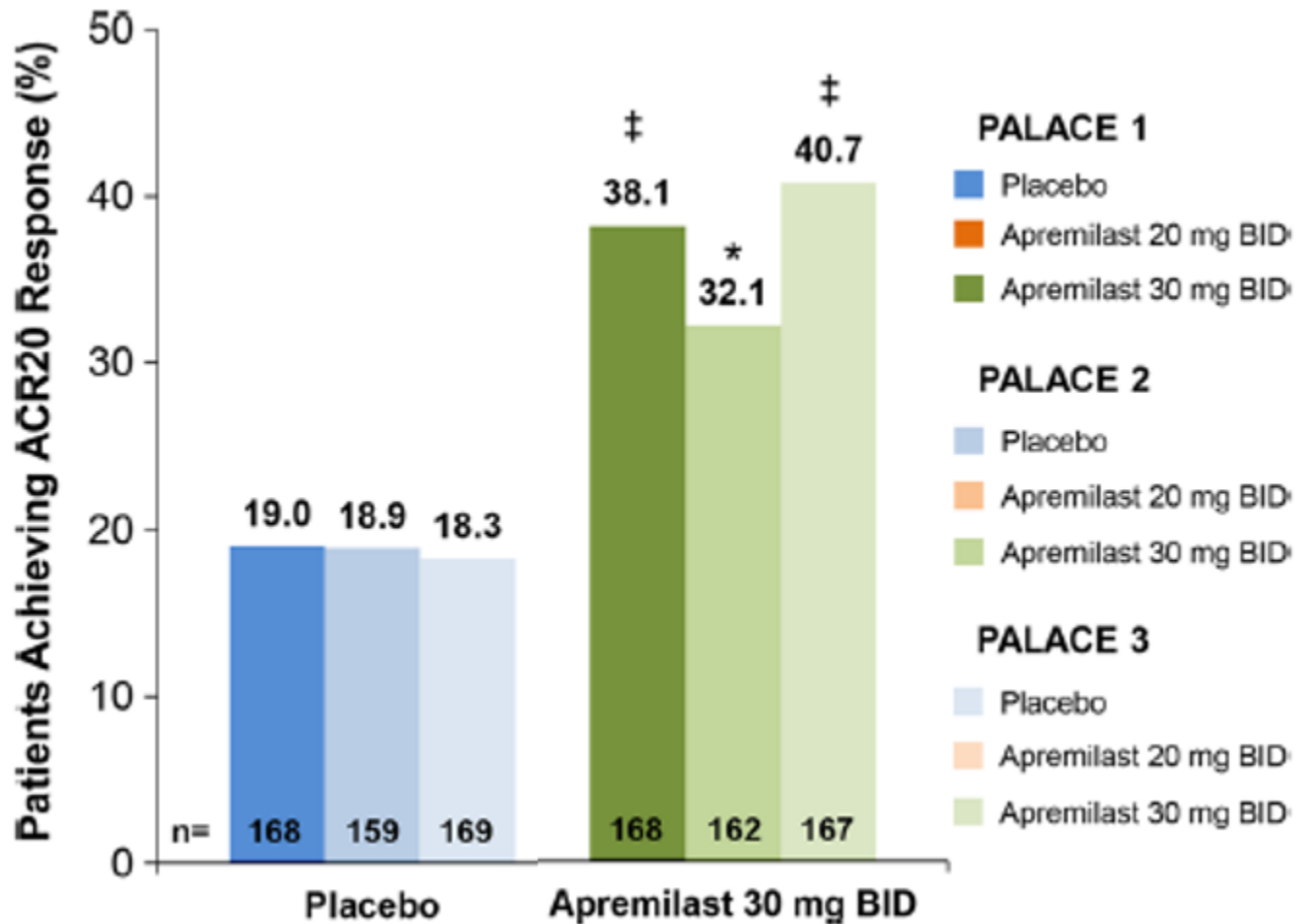
Mc Innes IB et al. *N Engl J Med* 2021;384:1227-39

Αναστολείς JAK vs Adalimumab

PASI75 την εβδομάδα 12



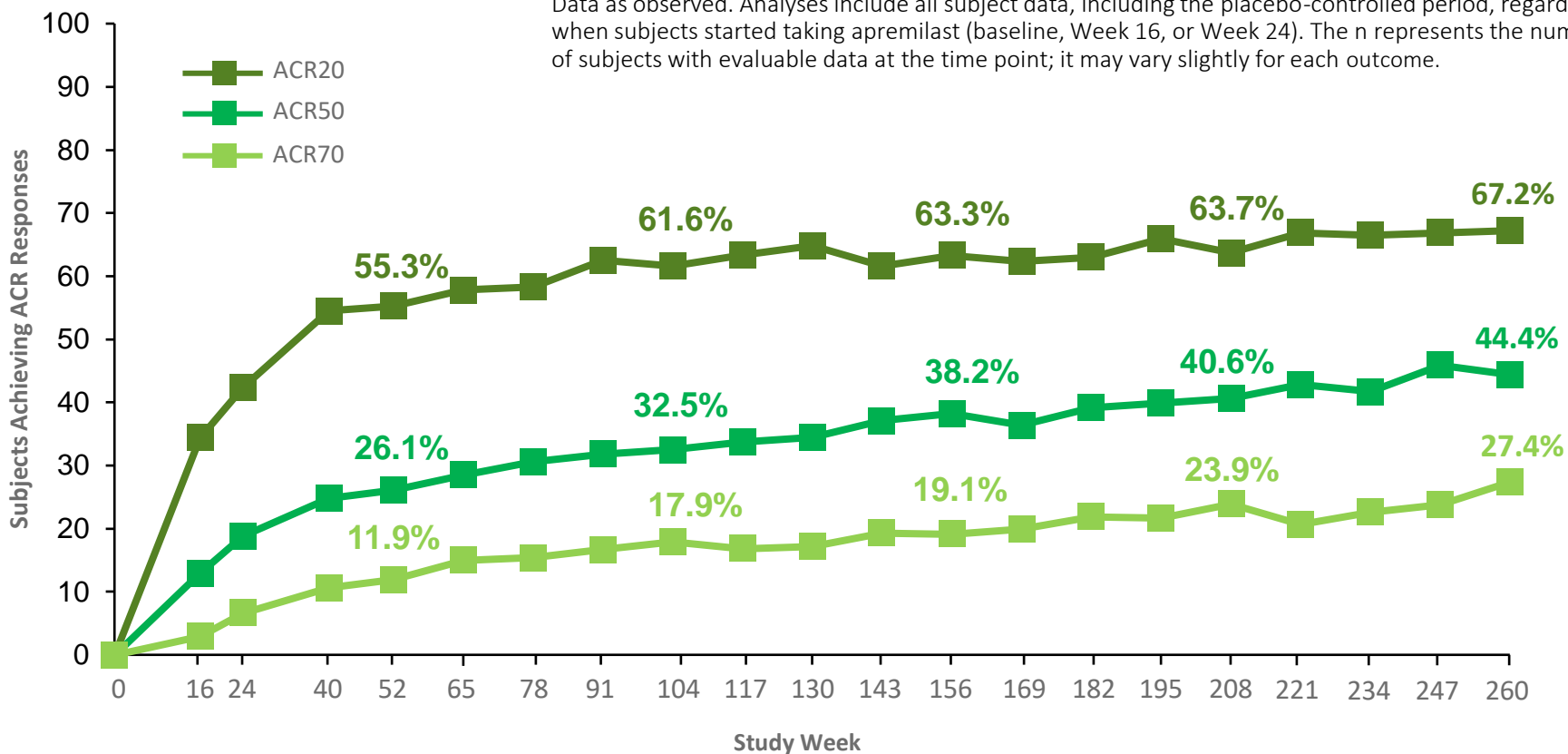
Ασθενείς με ήπια νόσο που δεν είναι κατάλληλοι για csDMARDs ή bDMARDs μπορούν να λάβουν Apremilast



Ανταπόκριση κατά ACR20, ACR50 και ACR70

Pooled Analysis PALACE 1-3 / 5 έτη

Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). The n represents the number of subjects with evaluable data at the time point; it may vary slightly for each outcome.

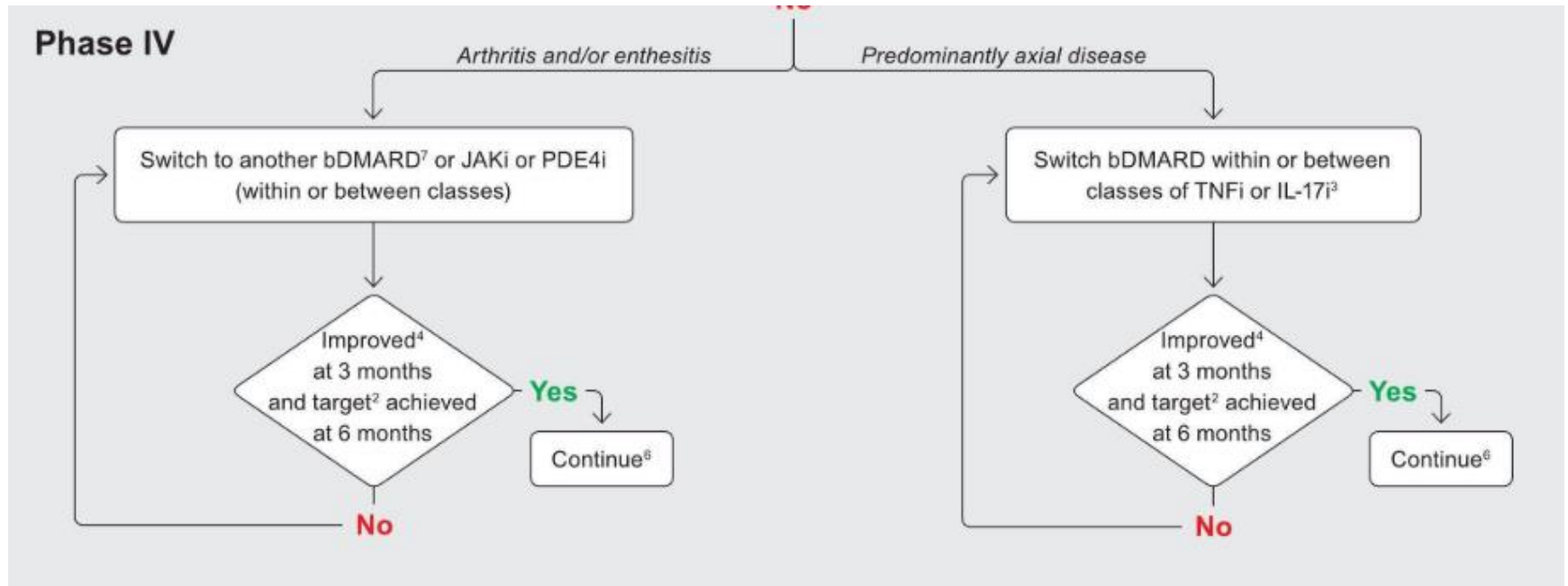


	16	24	40	52	65	78	91	104	117	130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	
ACR20, n	561	509	492	469	450	435	429	419	406	394	384	367	364	357	343	335	320				
ACR50, n	563	515	496	472	452	433	429	418	408	396	388	373	367	355	343	338	324				
ACR70, n	564	519	499	473	452	441	435	420	408	397	388	373	368	357	349	340	325				

bDMARDs/tsDMARDs σε συνδυασμό με MTX ή μονοθεραπεία;

- Στις μελέτες η σύγκριση ομάδων ανάλογα με τη συγχορήγηση ή όχι MTX έδειξε ελάχιστη ή καμιά υπεροχή του συνδυασμού με MTX σε σχέση με τη μονοθεραπεία
- Συστήνεται τα bDMARDs/tsDMARDs να προστίθενται στη MTX, εκτός αν η τελευταία δεν είναι ανεκτή
- Ίσως υπάρχει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης του mAb TNFi, όταν συγχορηγείται MTX

Θεραπεία ΨΑ: 3ο βήμα



RCT στοχευμένων θεραπειών μετά αποτυχία bDMARD

Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Iain B McInnes, Philip J Mease, Bruce Kirkham, Arthur Kavanaugh, Christopher T Ritchlin, Proton Rahman, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, Philip G Conaghan, Alice B Gottlieb, Hanno Richards, Luminita Pricop, Gregory Ligozio, Manmath Patekar, Shephard Mpfu, on behalf of the FUTURE 2 Study Group

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors

Dafna Gladman, M.D., William Rigby, M.D., Valderilio F. Azevedo, M.D., Ph.D., Frank Behrens, M.D., Ricardo Blanco, M.D., Andrzej Kaszuba, M.D., Ph.D., Elizabeth Kudlacz, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D., Thijs Hendriks, Ph.D., and Keith S. Kanik, M.D.

CLINICAL SCIENCE

Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2

Philip J Mease ,^{1,2} Apinya Lertratanakul,³ Jaclyn K Anderson ,³ Kim Papp,⁴ Filip Van den Bosch,⁵ Shigeyoshi Tsuji,⁶ Eva Dokoupilova,^{7,8} Mauro Keiserman,⁹ Xin Wang,³ Sheng Zhong,³ Reva M McCaskill,³ Patrick Zueger,³ Aileen L Pangan,³ William Tillett^{10,11}

Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial



Peter Nasif, Bruce Kirkham, Masato Okada, Proton Rahman, Benard Combe, Gerd-Ruediger Burmester, David H Adams, Lisa Kerr, Chin Lee, Catherine L Shuler, Mark Genovese, on behalf of the SPIRIT-P2 Study Group*

Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS)

Laura C Coates ,¹ Laure Gossec ,^{2,3} Elke Theander ,⁴ Paul Bergmans,⁵ Marlies Neuhold,⁶ Chetan S Karyekar ,⁷ May Shawi,⁸ Wim Noël ,⁶ Georg Schett ,⁹ Iain B McInnes ,¹⁰

Efficacy of switches within the class of IL-17 inhibitors: An analysis of data from the Czech nationwide registry of psoriatic patients receiving biological/targeted therapy (BIOREP)

Martin Tichy¹ | Martina Kojanova² | Barbora Velackova³ | Tomas Dolezal³ |
Spyridon Gkalpakiotis⁴ | Petra Cetkowska⁵ | BIOREP study group

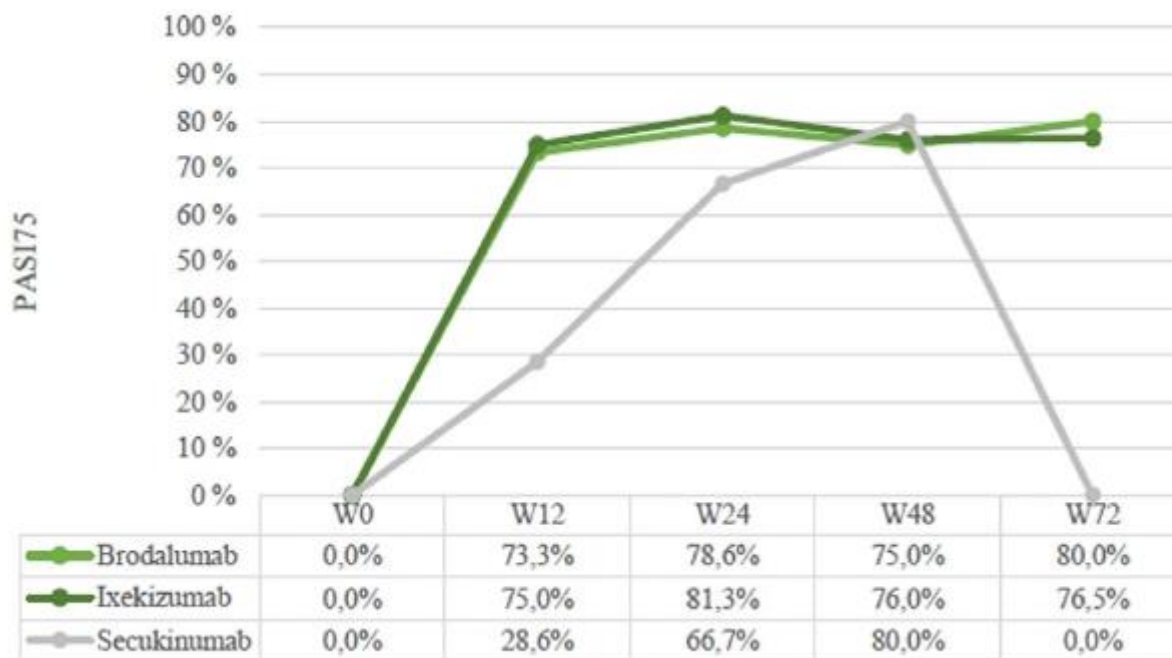


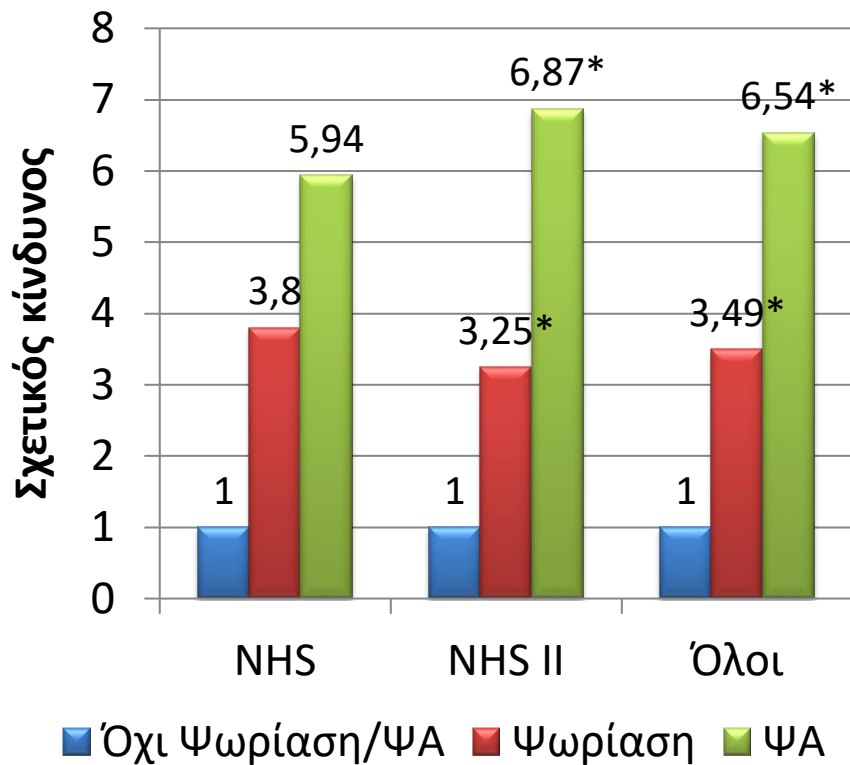
FIGURE 2 PASI 75 percentage response after switching to a specific biologic

Άλλες εξωσκελετικές εκδηλώσεις ΨΑ

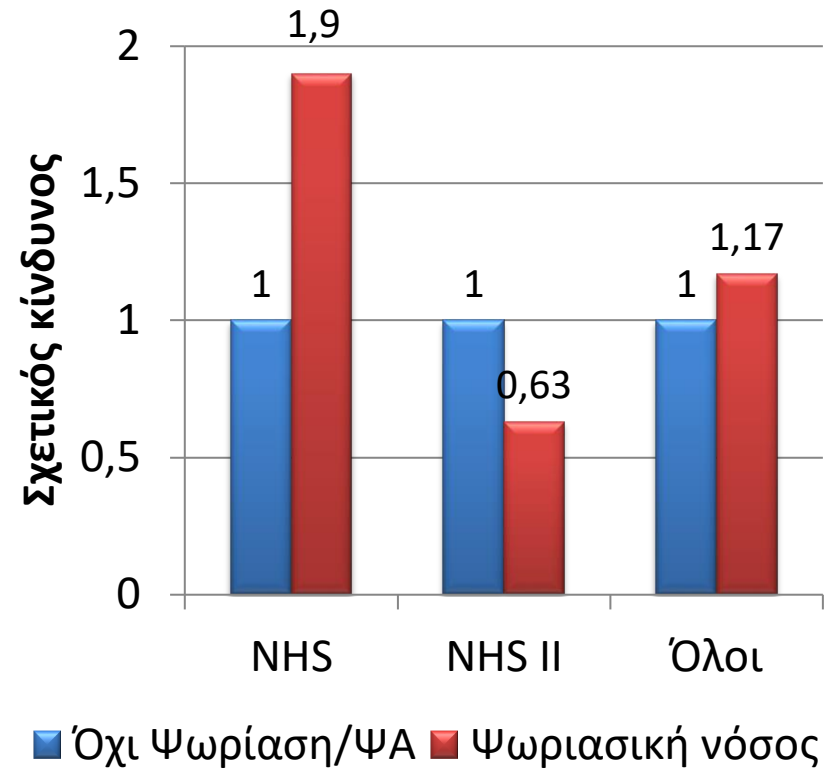
Κίνδυνος για ΙΦΝΕ ΜΕΤΑ την εκδήλωση Ψωριασικής Νόσου

Οι μελέτες NHS & NHS II

Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος για ν. Crohn



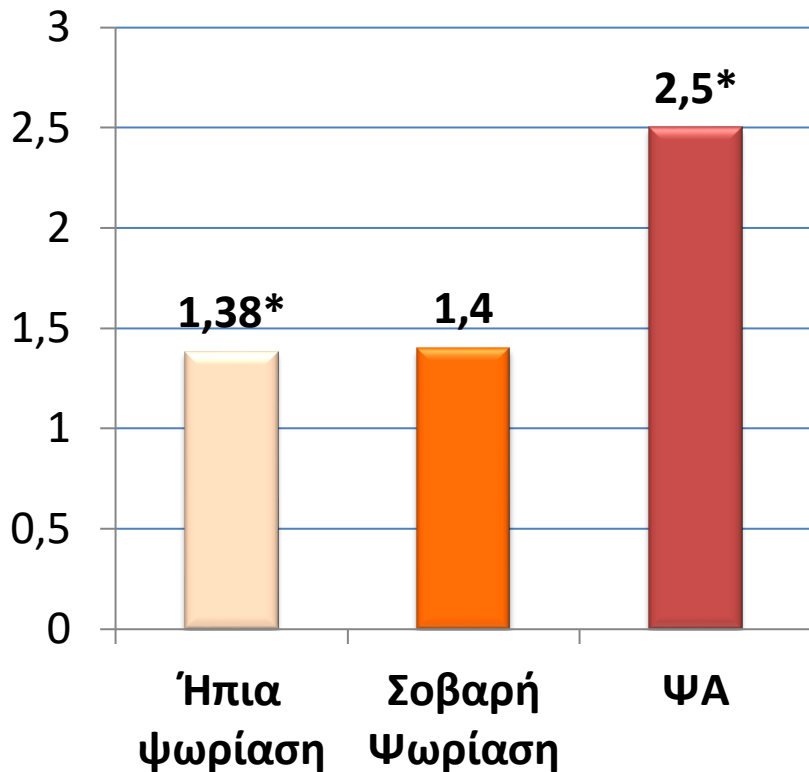
Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος για ελκώδη κολίτιδα



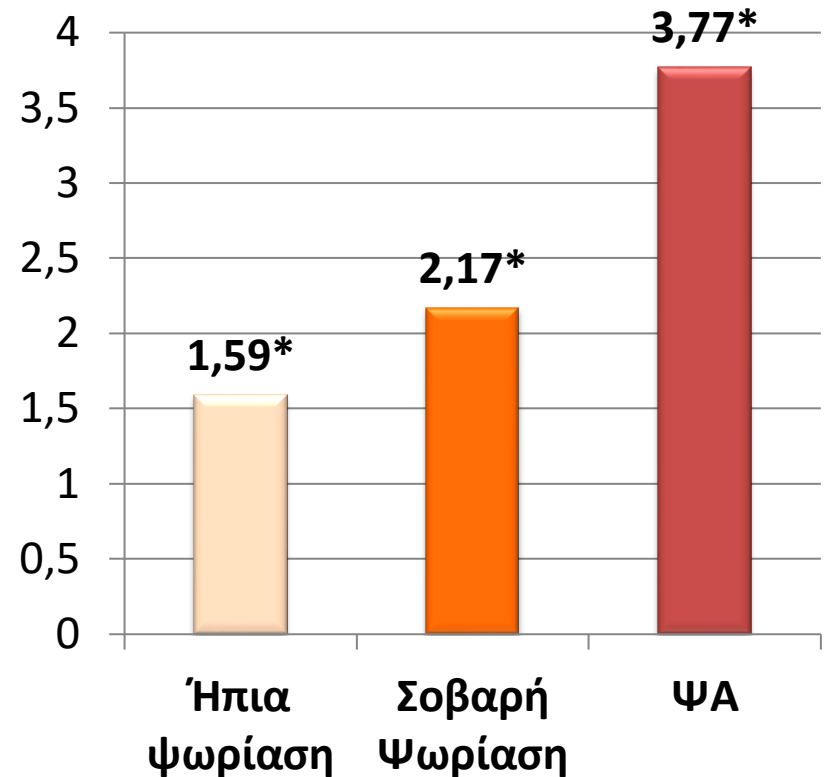
*p<0.05

Ραγοειδίτιδα στην ΨΑ

Incidence rate ratio για
ραγοειδίτιδα, όταν υπάρχει ήδη:



Σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα
Incidence rate ratio για:



*p<0.05

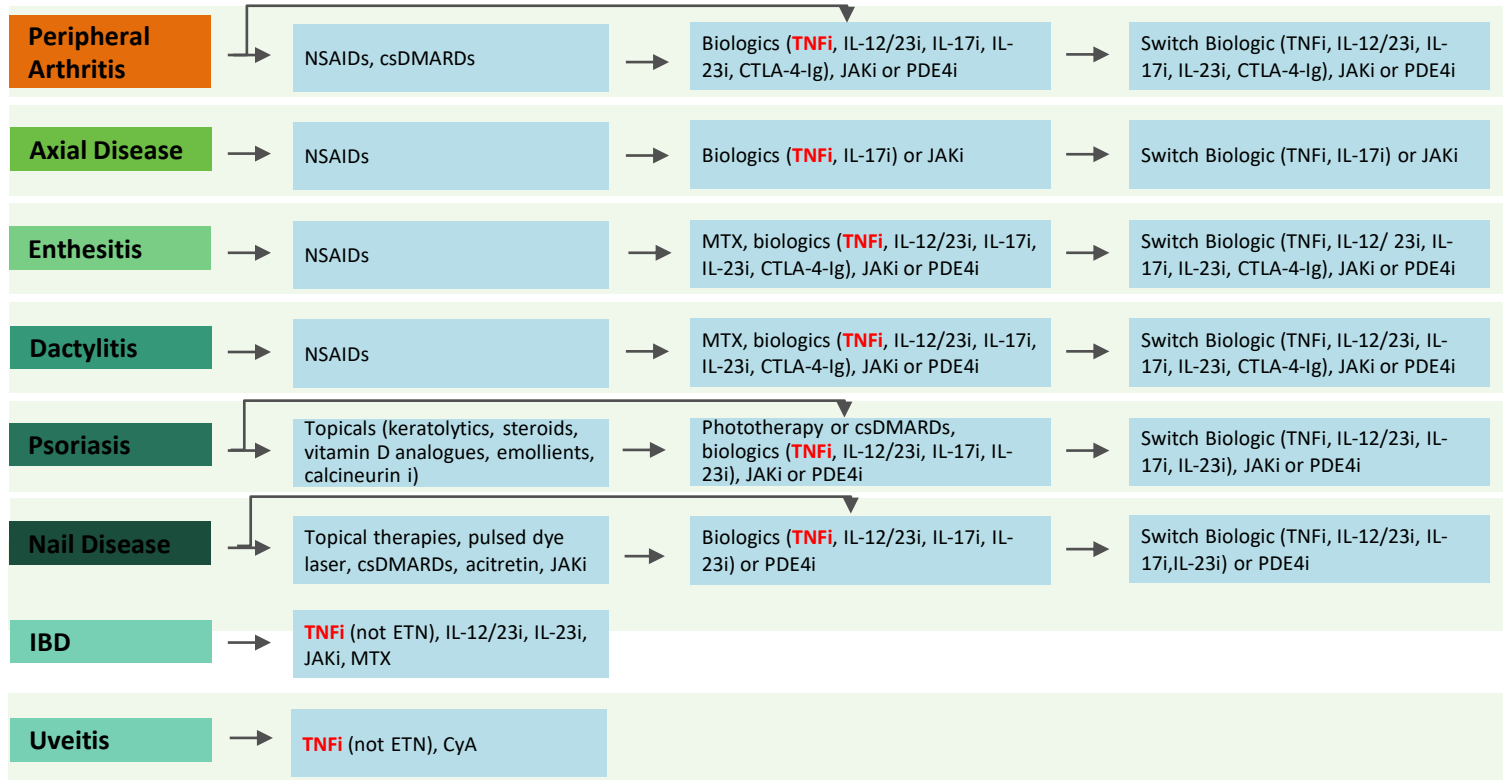
Association of Psoriatic Disease With Uveitis: A Danish Nationwide Cohort Study. JAMA Dermatol. 2015 Jul 29

Όλα τα φάρμακα δεν είναι αποτελεσματικά σε όλες τις πτυχές της ψωριασικής νόσου

	Anti-TNF	Etanercept	Anti-IL-17	Anti-IL-23	JAKi
Arthritis	Green	Green	Green	Green	Green
Axial	Green	Green	Green	Yellow	Orange
Skin	Green	Yellow	Dark Green	Dark Green	Yellow
Enthesitis	Green	Green	Green	Green	Green
Dactylitis	Green	Green	Green	Green	Green
Nail disease	Green	Green	Green	Green	Green
*Eye	Green	Green	Green	Orange	Orange
**Bowel	Green	Green	Green	Green	Green

GRAPPA 2021 Treatment Recommendations for PsA

Consider which domains are involved, patient preference, previous/concomitant therapies; choice of therapy should address as many domains as possible





Comorbidities and associated conditions may impact choice of therapy and/or guide monitoring

Treat, periodically re-evaluate treatment goals and modify therapy as required

Όλα τα φάρμακα δεν έχουν το ίδιο προφίλ ασφαλείας

	Anti-TNF	Etanercept	Anti-IL-17	Anti-IL-23	JAKi
Tuberculosis	Light Green	Dark Green	Dark Green	Dark Green	Light Green
Herpes zoster	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow
VTE/PE	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow

Paradoxical reactions and biologic agents: a French cohort study of 9303 patients

Pauline Bataille ¹, Richard Layese,^{2,3} Pascal Claudepierre,⁴ Nicolas Paris,⁵ Julien Dubiel,⁵ Aurélien Amiot,⁶ Emilie Sbidian ^{1,7} and on behalf of the AP-HP/Universities/Inserm COVID-19 research collaboration and on behalf of the 'Entrepôt de Données de Santé' AP-HP consortium


	n (%)	IR (95% CI)	IRR (95% CI)
Paradoxical reaction ^a		7.6 (6.8–8.5)	–
Psoriasis	233 (78.5)	6.1 (5.3–6.9)	–
Chronic inflammatory rheumatism	42 (14.1)	1.1 (0.8–1.5)	–
Inflammatory bowel disease	16 (5.4)	0.4 (0.2–0.7)	–
Uveitis	3 (1.0)	0.07 (0–0.1)	–
Sarcoidosis	4 (1.3)	0.1 (0–0.2)	–
Hidradenitis suppurativa	5 (1.7)	0.1 (0–0.3)	–

Biologic agent	n (%)	IR (95% CI)	IRR (95% CI)
Infliximab	159 (53.5)	9.8 (8.3–11.1)	1.7 (1.4–2.0)
Another anti-TNF- α	117 (39.4)	5.8 (4.8–6.9)	1
A biologic agent other than anti-TNF- α	21 (7.1)	8.4 (4.8–12.0)	1.4 (0.9–2.1)
Underlying disease			
Chronic inflammatory rheumatism	45 (15.2)	2.9 (2.1–3.8)	1
Psoriasis	4 (1.3)	2.6 (0.5–5.2)	0.8 (0.2–2.1)
Inflammatory bowel disease	107 (36.0)	6.6 (5.4–7.9)	2.3 (1.9–2.8)
At least two inflammatory diseases	141 (47.5)	25.0 (21.0–29.0)	8.2 (6.9–9.7)

Συννοσηρότητες

Πολλαπλές μεταβολικές συσχετίσεις της φλεγμονής στην ΨΑ

CRP



Ολική
χοληστερόλη

HDL

ΑποAI

BMI


WHR

Ολική χοληστερόλη/HDL

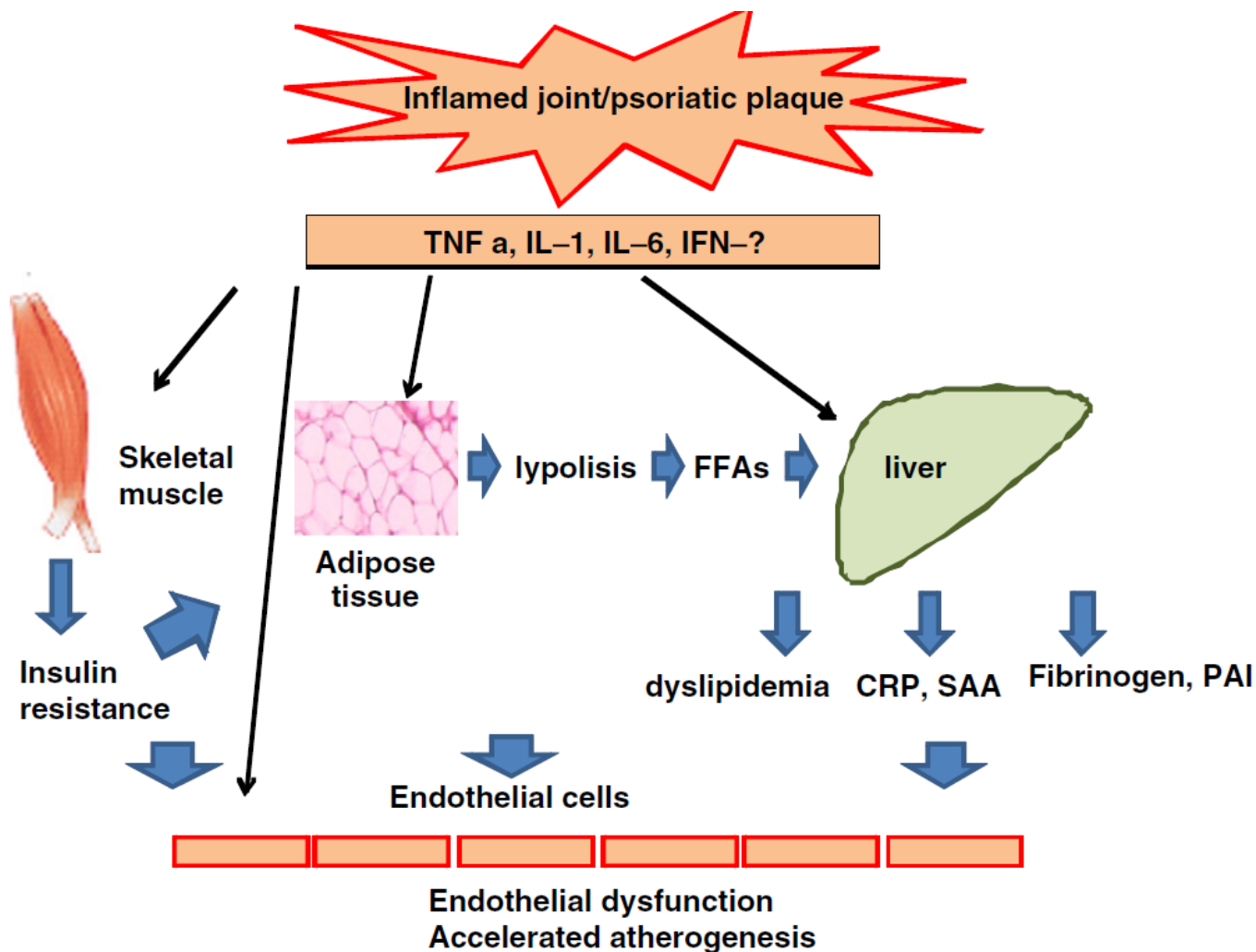
Lp(a)

ΑποB/ΑποAI

Ουρικό



Ψωριασική «νόσος», συστηματική φλεγμονή και μεταβολικές διαταραχές



Η ψωριασική «πρόοδος»



Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review

Anna Jamnitski,¹ Deborah Symmons,² Mike J L Peters,³ Naveed Sattar,⁴ Iain McIlInnes,⁵ Michael T Nurmohamed⁶

Table 5 Cardiovascular risk factors in PsA

Cardiovascular risk factor	No of studies	Findings
Dyslipidaemia*	6	Dyslipidaemia was more prevalent in PsA patients than in controls ^{18 24 26 28-30} <ul style="list-style-type: none"> • Reduced total cholesterol and HDL-cholesterol levels^{26 28 30} • Reduced LDL-cholesterol levels^{28 30} • Increased LDL and triglycerides levels²⁶
Hypertension	6	Hypertension was more prevalent in PsA patients than in controls ^{17 18 24 26 28 29}
Obesity or BMI	3	Patients with PsA had higher BMI than controls ^{24 26 28}
Diabetes mellitus	4	Diabetes mellitus was more prevalent in PsA patients than in controls ^{18 24 28 29}
Smoking	3	There was no statistical differences between patients and controls. ^{24 28 29}

Ψωρίαση και καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα

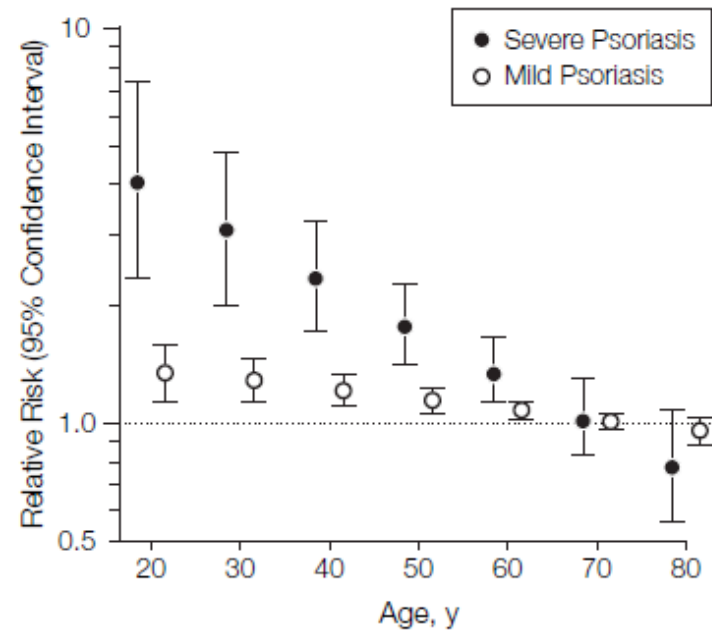
- Η σοβαρή ψωρίαση έχει συσχετισθεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα με ένα SMR που φτάνει το 1.52 (95% CI 1.44–1.60)

Mallbris L et al. Eur J Epidemiol. 2004;19:225-30

- Η ψωρίαση έχει αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητος παράγων εμφράγματος μυοκαρδίου.

Gelfand JM et al. JAMA. 2006;296:1735-41

Figure. Adjusted Relative Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis Based on Patient Age



Adjusted relative risk is shown on a log scale.

Ψωρίαση vs ψωριασική αρθρίτιδα

- Σε μια πανεθνική επιδημιολογική μελέτη στη Δανία διαπιστώθηκε ότι
 - Το RR (95% CI) για τη συνδυαστική έκβαση (καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος και ΑΕΕ) ήταν:
 - Για ήπια ψωρίαση: 1.20 (1.14–1.25)
 - Για σοβαρή ψωρίαση: 1.58 (1.36–1.82)
 - Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο και καρδιαγγειακό θάνατο ήταν παρόμοιος σε ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση ή ψωριασική αρθρίτιδα και συγκρίσιμος με αυτόν του ΣΔ

Ψωριασική νόσος & Συννοσηρότητες

Επιπολασμός συννοσηροτήτων μεταξύ των ασθενών με ΨΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ψωρίαση χωρίς αρθρίτιδα

Συννοσηρότητα	ΨΑ n (%)	Ψωρίαση χωρίς Αρθρίτιδα n (%)	Προσαρμοσμένη Αναλογία Πιθανοτήτων (95% CI)
Καρδιαγγειακή νόσος	50 (8.2)	15 (3.3)	1.42 (0.40–5.03)
Υπέρταση	226 (37.1)	88 (19.6)	2.17 (1.22–3.83)
Υπερλιπιδαιμία	126 (20.7)	65 (14.5)	0.76 (0.38–1.51)
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	73 (12.0)	30 (6.7)	2.03 (0.85–4.81)
Παχυσαρκία	183 (30.0)	119 (26.5)	1.29 (0.82–2.04)
Αναπνευστική νόσος	68 (11.2)	31 (6.9)	1.02 (0.50–2.08)
Γαστρεντερική νόσος	44 (7.2)	2 (0.5)	21.53 (1.61–287.89)
Νευρολογική διαταραχή	51 (8.4)	12 (2.7)	4.76 (1.12–19.40)
Αυτοάνοση νόσος	55 (9.0)	38 (8.5)	0.49 (0.21–1.11)
Ηπατοπάθεια	17 (2.9)	5 (1.2)	7.74 (1.35–44.29)
Κατάθλιψη/Άγχος	126 (20.7)	41 (9.3)	1.15 (0.58–2.29)
Καρκίνος	56 (9.2)	20 (4.5)	1.58 (0.61–4.13)
Οστεοπόρωση	21 (3.5)	13 (2.9)	0.71 (0.22–2.35)
Λοιμώξεις χρήζουσες αντιβίωσης	186 (30.5)	108 (24)	1.04 (0.63–1.71)

Συννοσηρότητες και επιλογή φαρμακευτικής θεραπείας

Συστάσεις GRAPPA

Table 3. Considerations for treatment of patients with psoriatic arthritis and concomitant comorbidities*

	NSAIDs	CS	HCQ	SSZ	MTX	LEF	CSA	Etan.	Adali- mumab	Inflix- imab	CZP	Goli- mumab	Uste- kinumab	Apremi- last
Cardiovascular disease	C	?	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Congestive heart failure	C	C	NI	NI	NI	NI	NI	C	C	C	C	C	NI	NI
Obesity	NI	NI	NI	NI	C	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Metabolic syndrome	NI	C	NI	NI	C	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Diabetes	NI	C	NI	NI	C	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Ulcerative colitis	?	NI	NI	A	NI	NI	OL	NI	A	A	NI	A	NI	NI
Crohn's disease	?	NI	NI	A	OL	NI	NI	NI	A	A	A	NI	NI	NI
Uveitis	NI	P†	NI	NI	NI	NI	NI	?	P	P	NI	NI	NI	NI
Osteoporosis	NI	C	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Malignancy	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	C	C	C	C	C	?	NI
Fatty liver disease	C	NI	NI	C	C	C	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Chronic kidney disease	C	NI	NI	NI	C	?	SM	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Depression	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	?
Chronic hepatitis B‡	C	NI	NI	NI	C	C	NI	SM	SM	SM	SM	SM	?	NI
Chronic hepatitis C‡	C	NI	NI	NI	C	C	NI	?/P	?	?	?	?	?	NI
HIV	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	SM	SM	SM	SM	SM	?	NI

Σύνοψη

- Οι ασθενείς με ΨΑ εμφανίζουν **σημαντική ετερογένεια** ως προς τον τύπο των μυοσκελετικών, δερματολογικών και λοιπών εξωσκελετικών εκδηλώσεων, αλλά και ως προς τις συννοσηρότητες
- Η **έγκαιρη διάγνωση** και ο **στενός έλεγχος της ενεργότητας** της νόσου συμβάλλουν σε καλύτερες εκβάσεις των ασθενών
- **Όλοι οι τομείς της νόσου** θα πρέπει να **συνυπολογίζονται** στην απόφαση της θεραπείας, ώστε να επιλέγονται τα φάρμακα που καλύπτουν ευρύτερα τις κλινικές εκδηλώσεις του ασθενούς
 - Οι οποίες μπορεί να παραλλάσσουν στο χρόνο!
- 1^ο βήμα: ΜΣΑΦ, **MTX**
- 2^ο βήμα: αντι-TNFα, φάρμακο του άξονα IL-23-IL17, JAKinib, PDEi
- Στόχος: η πλήρης **κλινικοεργαστηριακή ύφεση** της φλεγμονής
- **Ολιστική και πολυσυνθετική προσέγγιση**



Ευχαριστώ