



ΕΠΕΜΥ

Επιστημονική Εταιρεία για τη Μυοσκελετική Υγεία

13ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Εξέλιξη των θεραπευτικών στόχων στην Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα



Χάρης Παπαγόρας

Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας

Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

Χαλκιδική, 3 Σεπτεμβρίου 2021

GR-N-CZ-axSpA-2100038

Δήλωση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή από τη UCB για αυτήν την ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

- Abbvie, Novartis, Genesis, Lilly, Aenosasis, GSK, Pfizer, FARAN, Demo, Janssen

Από την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα στην αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Δυόμιση δεκαετίες που άλλαξαν το τοπίο

1995: ΑΣ

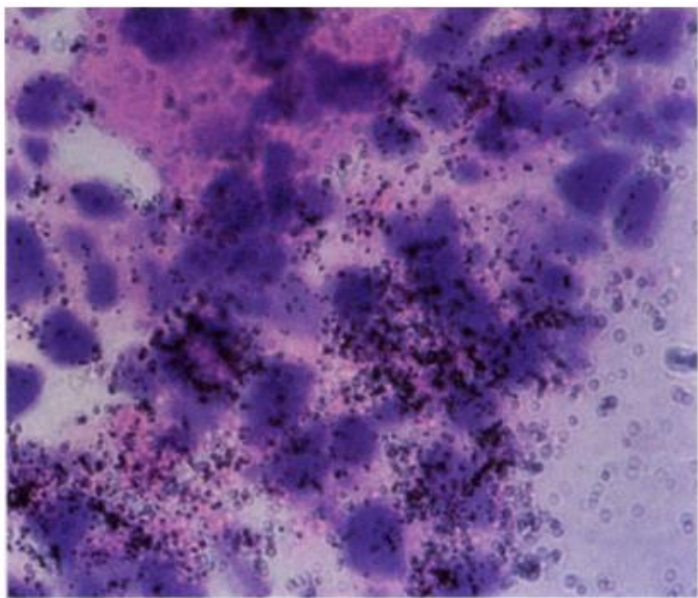
- Επιπολασμός: 0,1-0,2% των λευκών
- Άρρενες: Θήλεις (3-9:1)
- Διάγνωση: mNY1984
- ΜΣΑΦ, κινησιοθεραπεία, ώστε η ΣΣ να αγκυλωθεί σε «πιο λειτουργική» θέση

2021: ΑξΣΠΑ

- Επιπολασμός: 0,2-1,61% (ανάλογα με εθνικό υπόβαθρο)
- Άρρενες: Θήλεις (1-3:1)
- Διάγνωση: ASAS 2009
- Κινησιοθεραπεία, ΜΣΑΦ, TNFi, IL-17i, JAKi

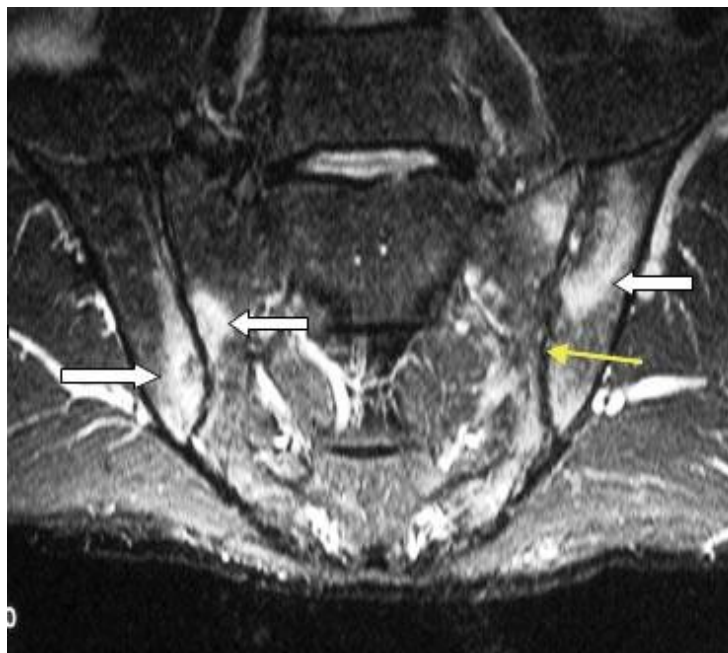
Semin Roentgenol. 1996 Jul;31(3):220-8
Curr Opin Rheumatol. 2018 Mar;30(2):137-143
Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Sep;68(9):1320-31
Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 9;1:15013

Σταθμοί στην ιστορία της ΑξΣπΑ



TNFα mRNA σε ιερολαγόνια άρθρωση
(*in situ* υβριδισμός)

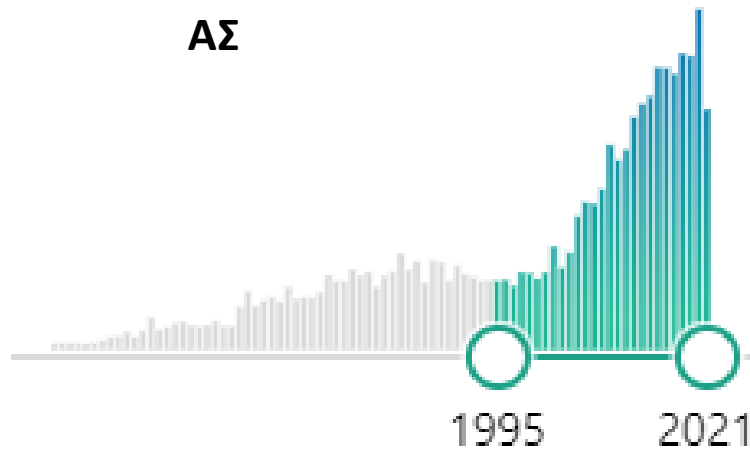
*Braun J et al. Arthritis Rheum. 1995
Apr;38(4):499-505*



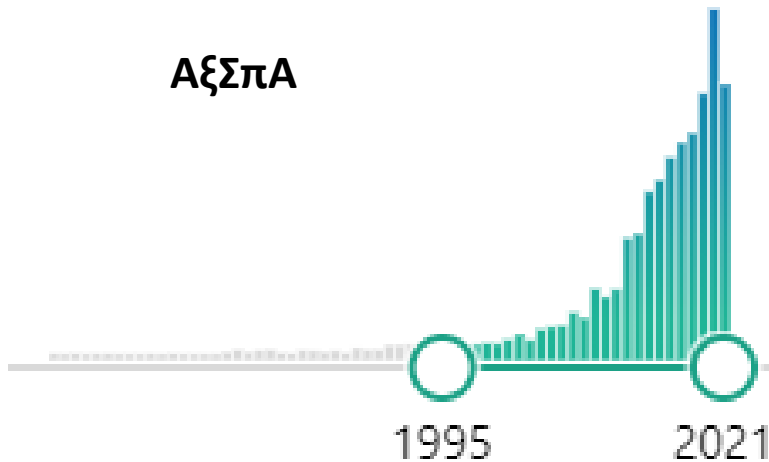
Απεικόνιση της φλεγμονής

Λήμματα στο PubMed

ΑΣ

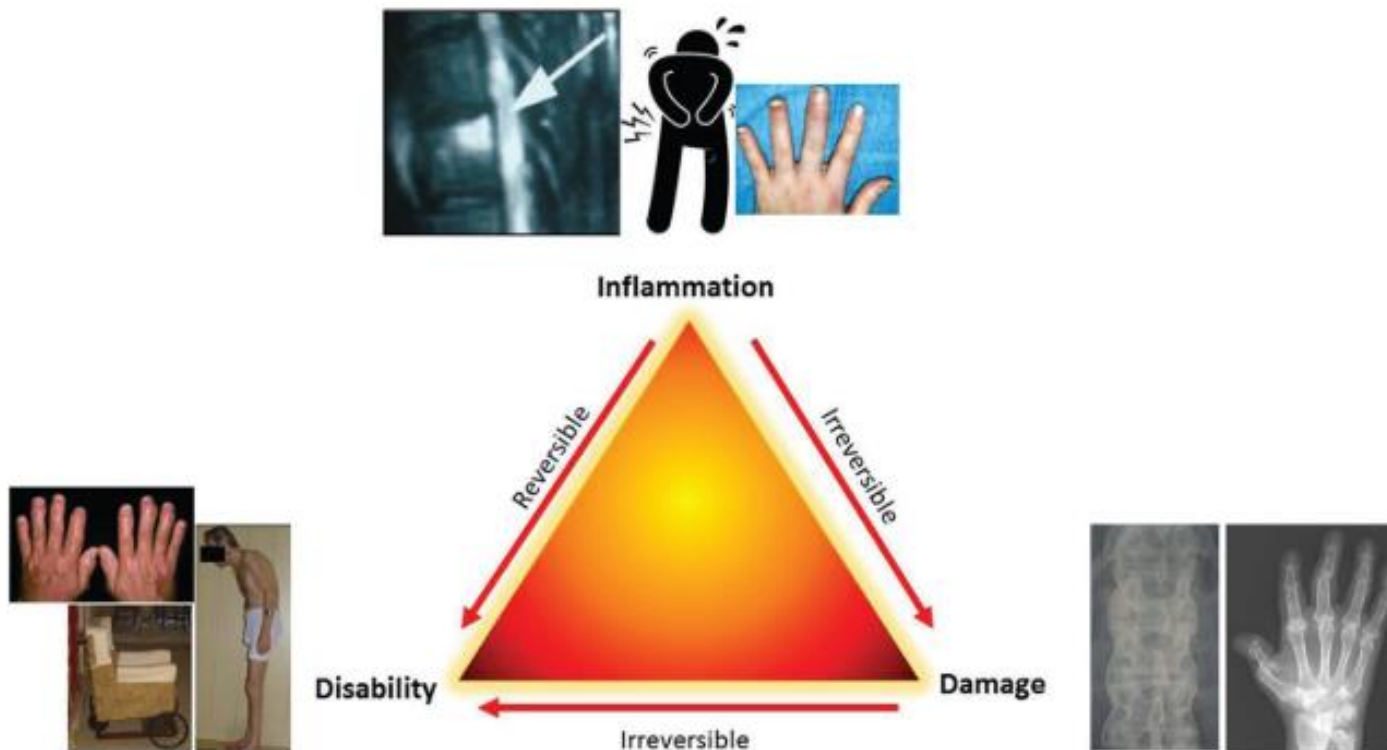


ΑΞΣΠΑ



- Επιδημιολογία
- Κλινικές εκδηλώσεις-Συννοσηρότητες
- Βασική έρευνα
- Διαγνωστικές μέθοδοι
- Κλινικές δοκιμές
- Κριτήρια
- Συστάσεις

Προκλήσεις στην αντιμετώπιση της ΑξΣπΑ

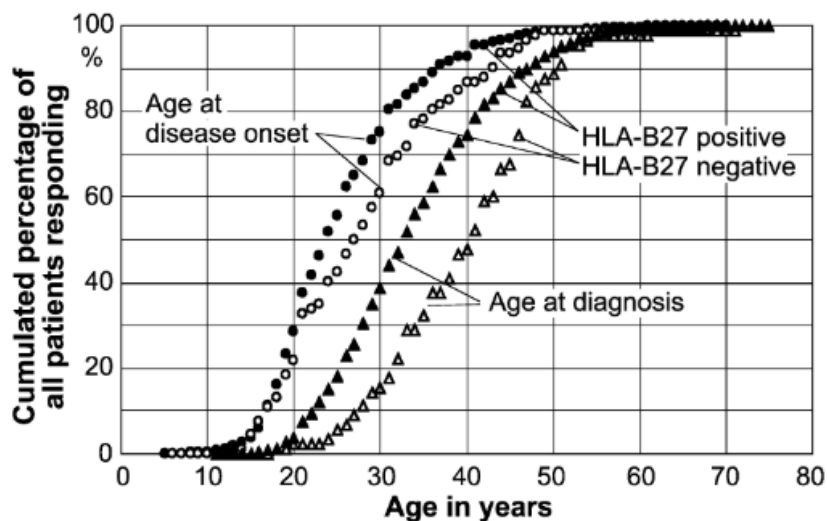


- Έγκαιρη διάγνωση
- Κατάλληλη θεραπεία

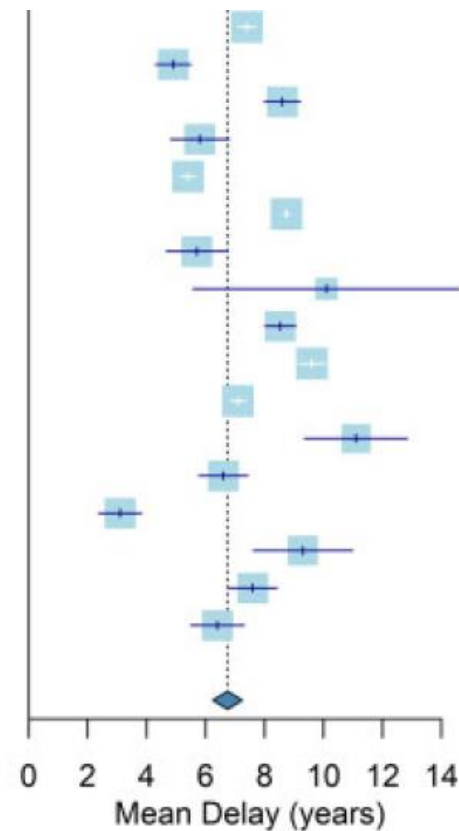
Έναρξη συμπτωμάτων → Διάγνωση

Πριν 20 χρόνια: 8,8 έτη

Σήμερα: 6,7 έτη



Europe
France
Ireland
Israel
Italy
Italy
UK
UK
UK
UK
UK
UK
Canada
India
South Korea
Egypt
Qatar



Rheumatol Int. 2003 Mar;23(2):61-6

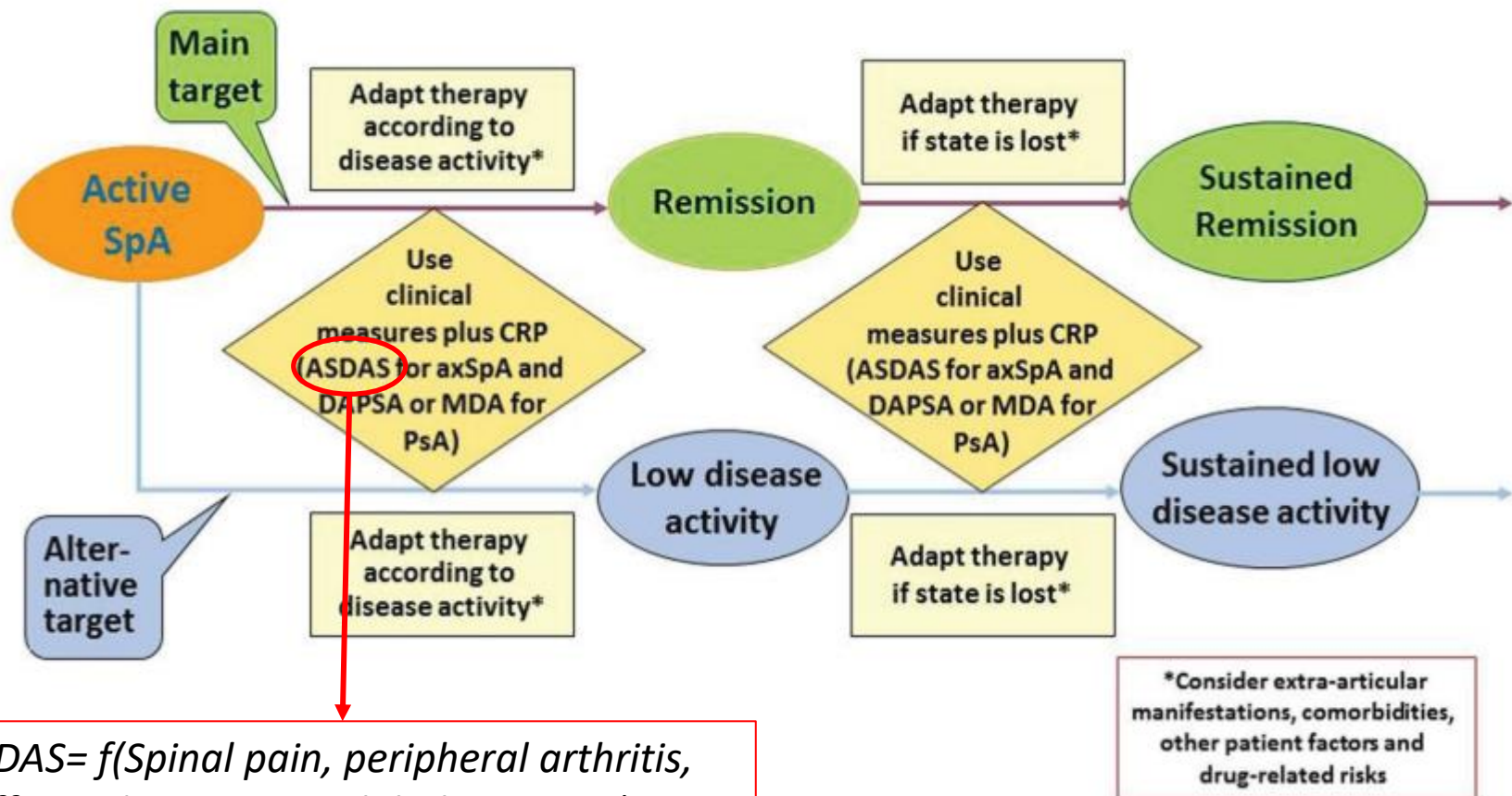
Rheumatology 2021;60:1620–1628

Θεραπεία της ΑξΣΠΑ

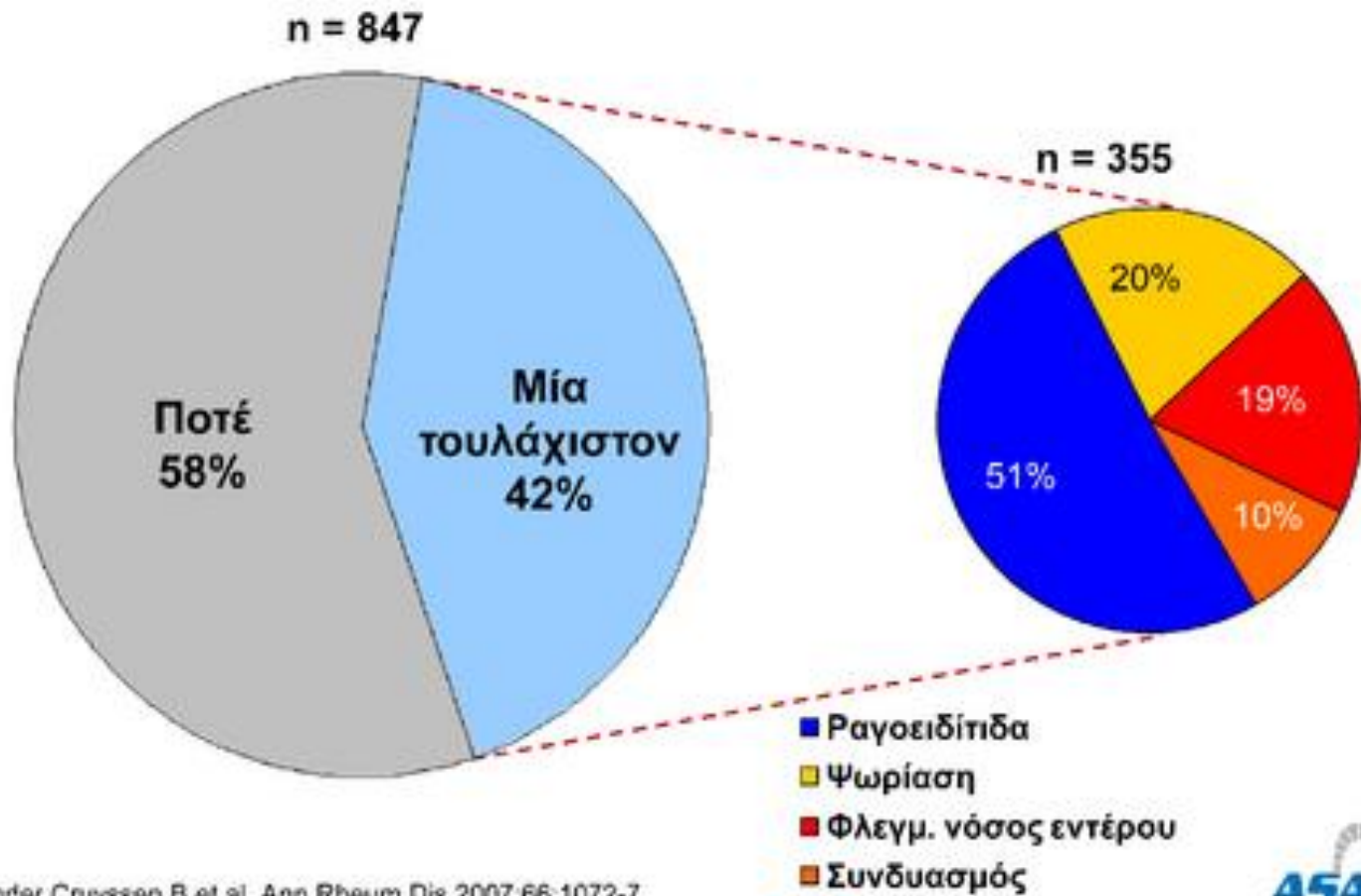


***Το ACR συστήνει επίσης MTX υπό προϋποθέσεις (σε περιφερική προσβολή)**

Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force



Εξωαρθρικές εκδηλώσεις ΑΣ



Vander Cruyssen B et al. Ann Rheum Dis 2007;66:1072-7

Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force

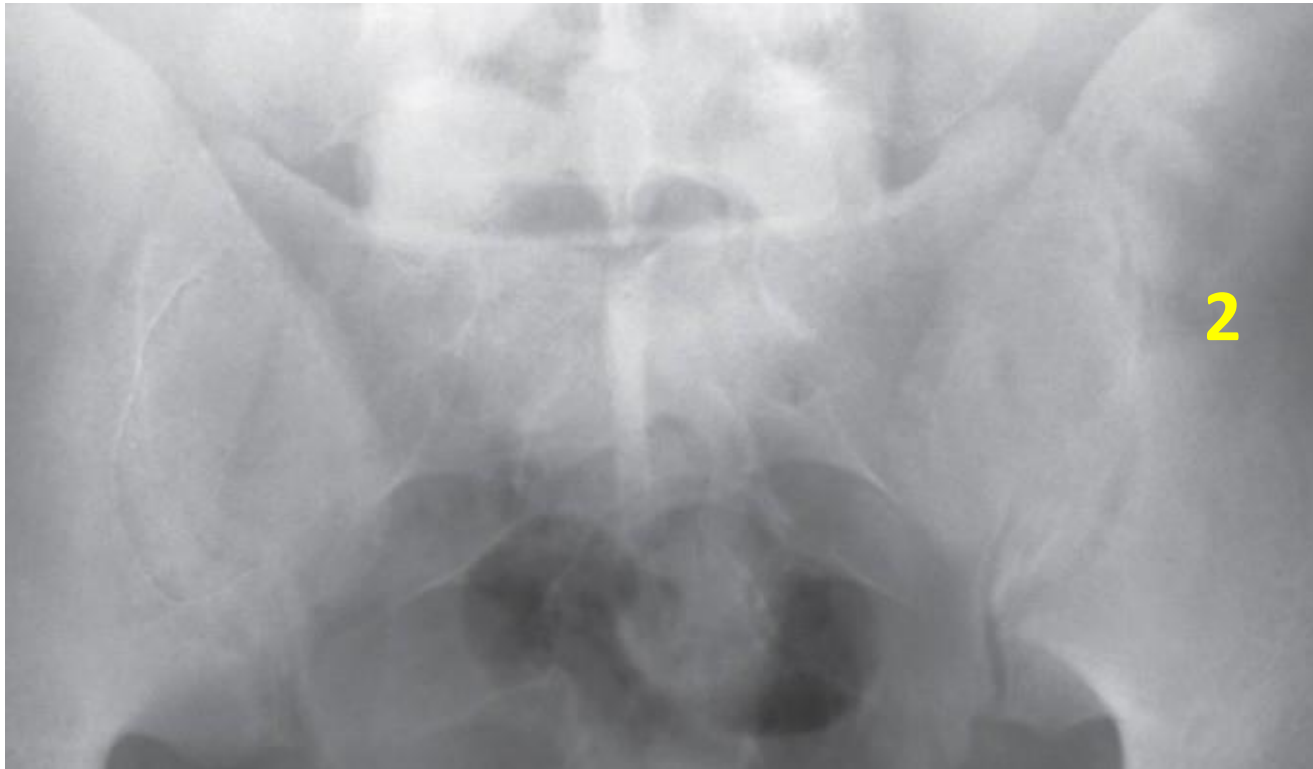


Ακτινολογική Ανάσχεση;;

1^ο περιστατικό

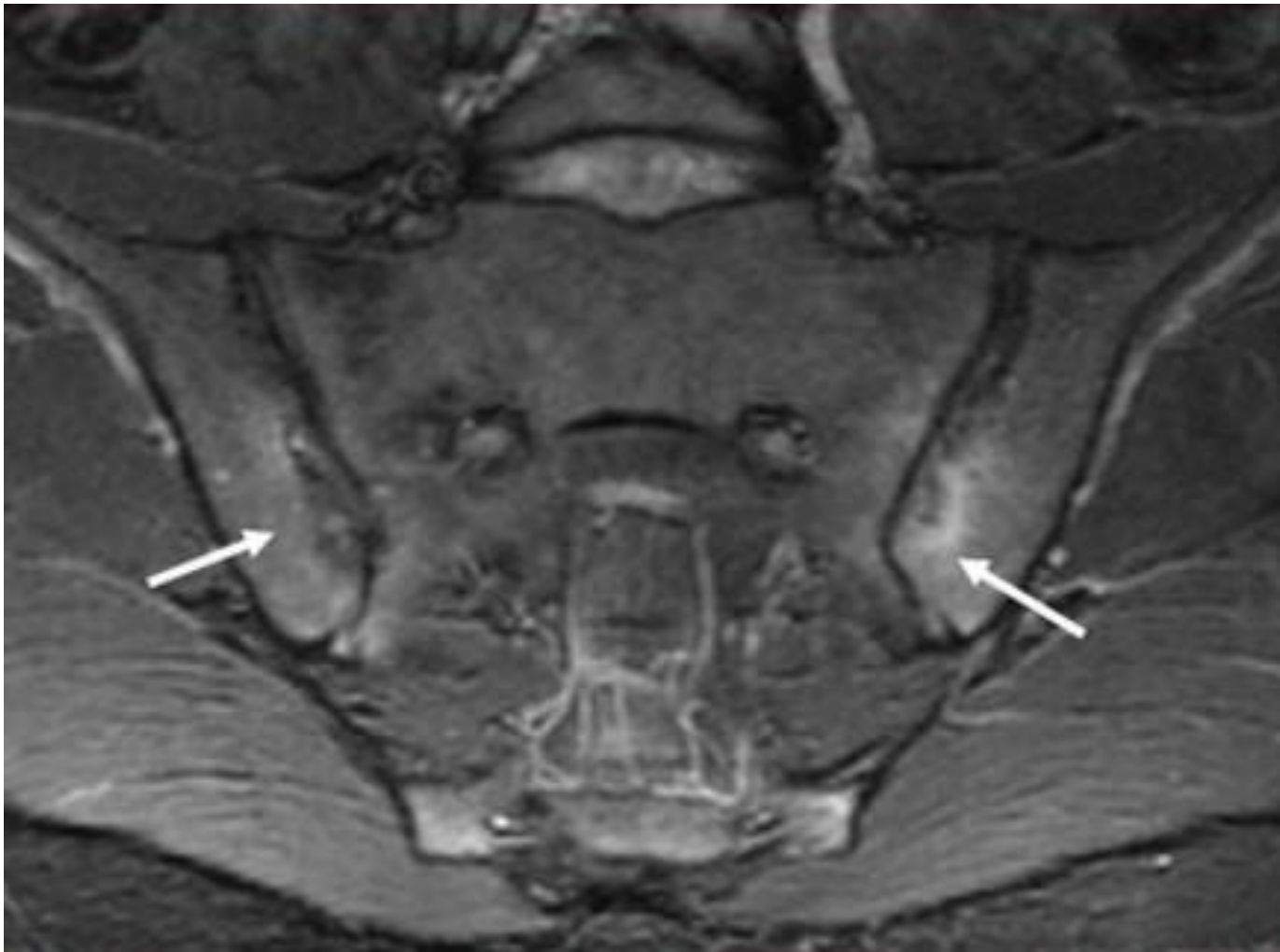
- Χρήστος, 34 ετών – εμπορικός αντιπρόσωπος
- **Ραχιαλγία/πλευρωδυνία & οσφυαλγία από >7 μήνες**
 - **Φλεγμονώδη** χαρακτηριστικά
- Περιφερική αρθρίτιδα/ενθεσίτιδα/δακτυλίτιδα/ραγοειδίτιδα
/ψωρίαση/εντερικά συμπτώματα: όχι
- Παροδική βελτίωση με ΜΣΑΦ (nimesulide, etoricoxib, ibuprofen)
- Πρώην καπνιστής

Διάγνωση



TKE 57mm/h, CRP 28,5mg/L

Οπτικοποίηση της φλεγμονής

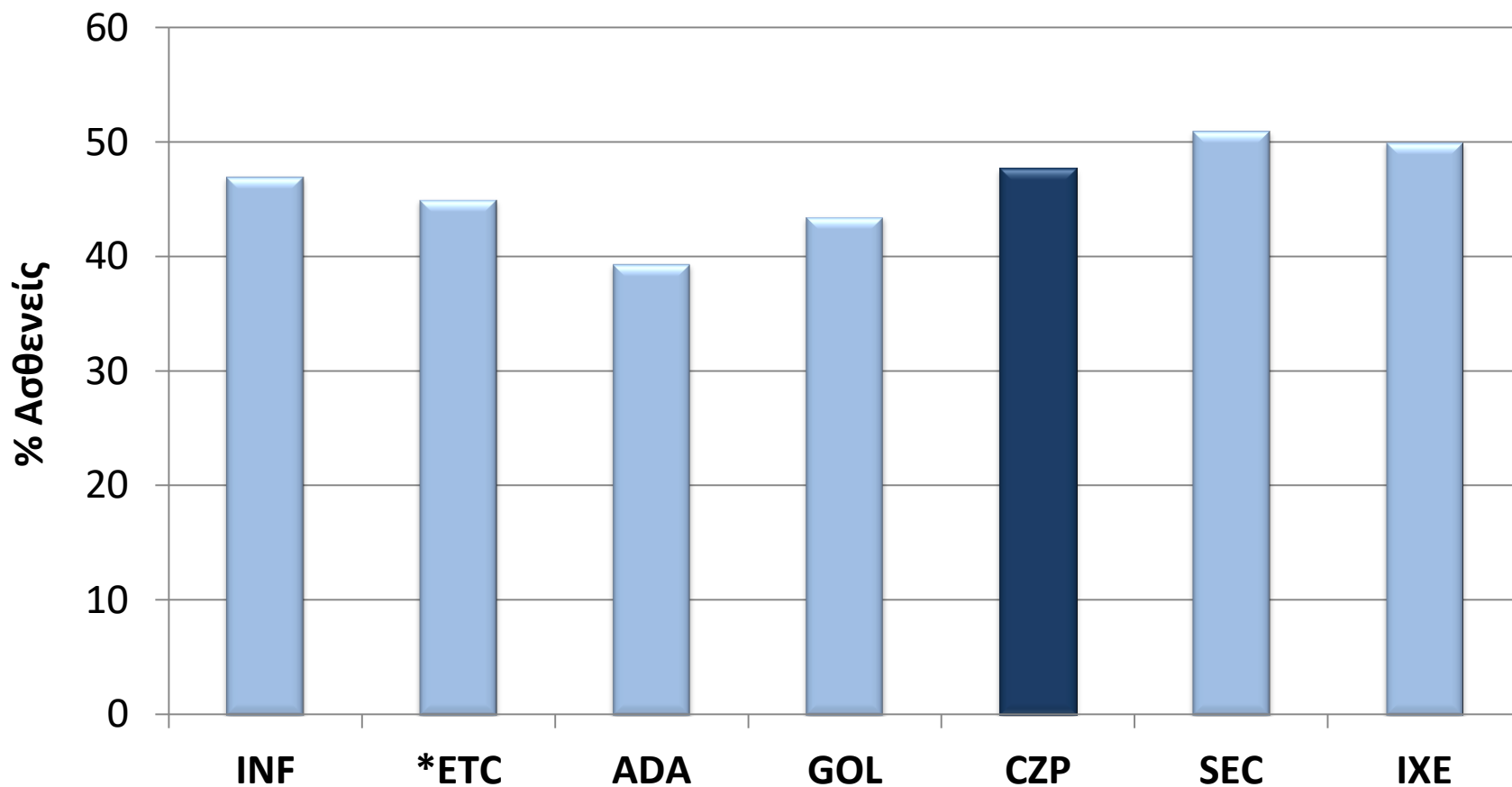


Εξέλιξη

- Διάγνωση: Αξονική ΣπΑ
- BASDAI (υπό ΜΣΑΦ): 5
- ASDAS: 3,91 (πολύ υψηλή)
- Θεραπεία: Certolizumab pegol 200mg τις εβδομάδες 0, 2, 4 και κάθε 2 εβδομάδες



ASAS 40 των βιολογικών φαρμάκων στην ΑΣ (24 εβδ.)

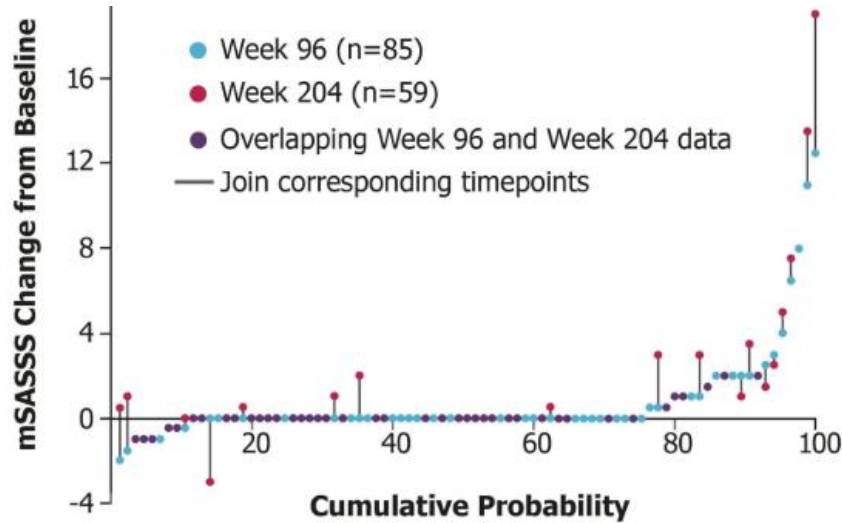


**Για το ETC ASAS 50*

*Van der Heijde D et al. Arthritis Rheum. 2005;52(2):582-91, Davies JC Jr et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1557-1562
Van der Heijde D et al. Arthritis Rheum. 2006;54(7):2136-46, Imman RD et al. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402-12
Landewé R et al. Ann Rheum Dis. 2014 ;73(1):39-47, Baeten D et al. N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48, Dougados M et al. Ann Rheum Dis. 2020 Feb;79(2):176-185*

Αναστολή ακτινολογικής προόδου

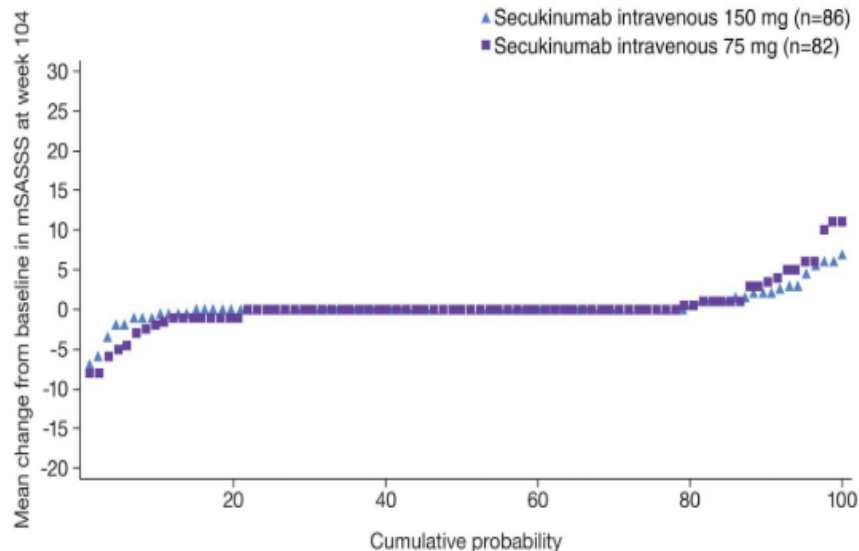
CZP



Rapid-AxSpA

84,2% (με ΑΣ) δεν είχαν ακτινολογική πρόοδο στη ΣΣ ως την εβδ. 96

SEC



MEASURE-1

>80% δεν είχαν ακτινολογική πρόοδο στη ΣΣ ως την εβδ. 104

Ann Rheum Dis. 2018 May;77(5):699-705
Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):1070-1077

Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis

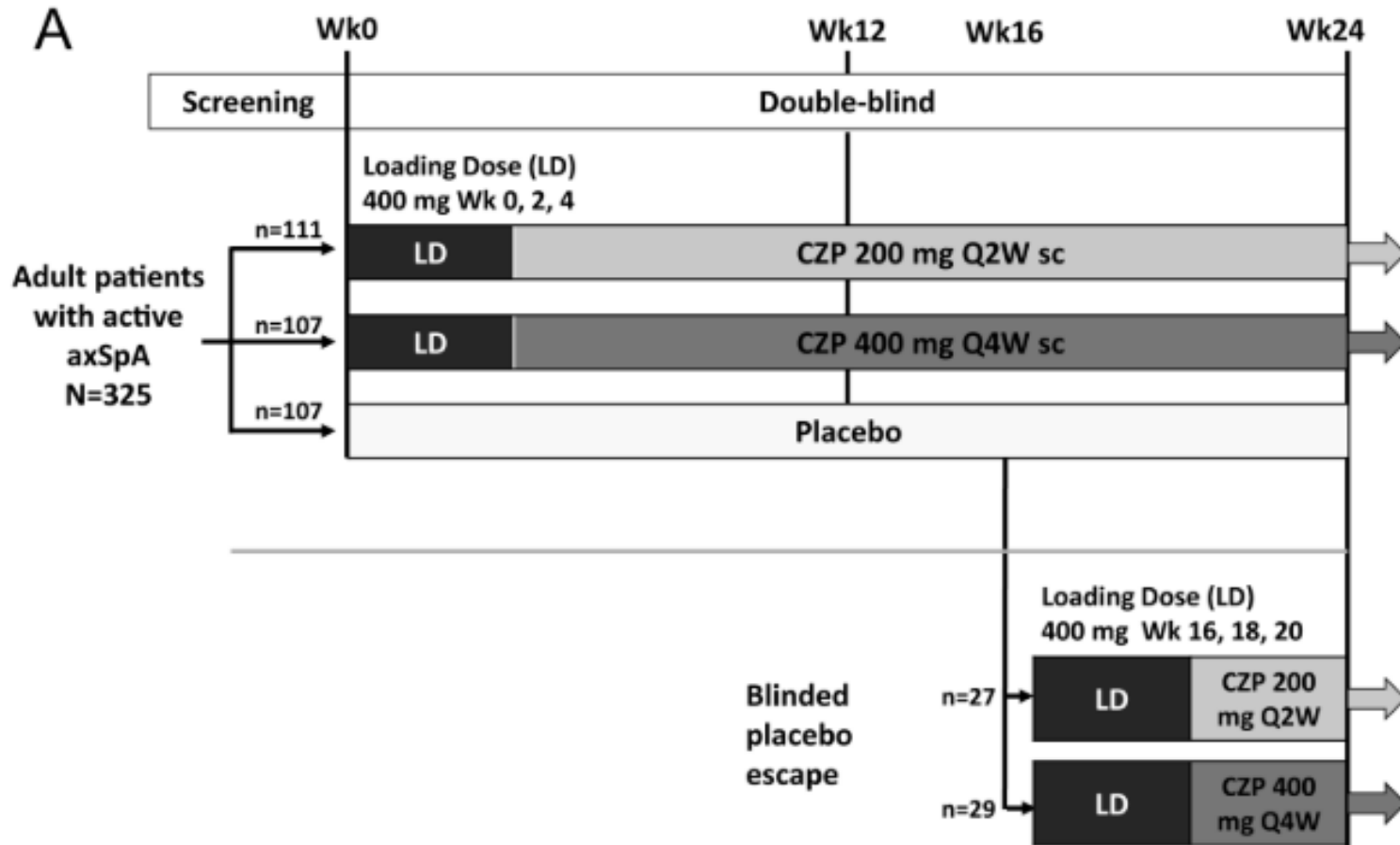
Paras Karmacharya,¹  Ali Duarte-Garcia,¹  Maureen Dubreuil,²  M. Hassan Murad,¹ Ravi Shahukhal,³ Pragma Shrestha,¹ Elena Myasoedova,¹  Cynthia S. Crowson,¹  Kerry Wright,¹ and John M. Davis III¹ 

- **Δε διαπιστώθηκε σημαντική προστασία αναφορικά με την ακτινολογική εξέλιξη από τους αντι-TNF (ως τα 4 έτη), τα ΜΣΑΦ ή το secukinumab (ως τα 2 έτη)**
- **Μετά τα 4 έτη υπάρχει μια προστατευτική επίδραση των αντι-TNF**

Σε 5 μήνες...

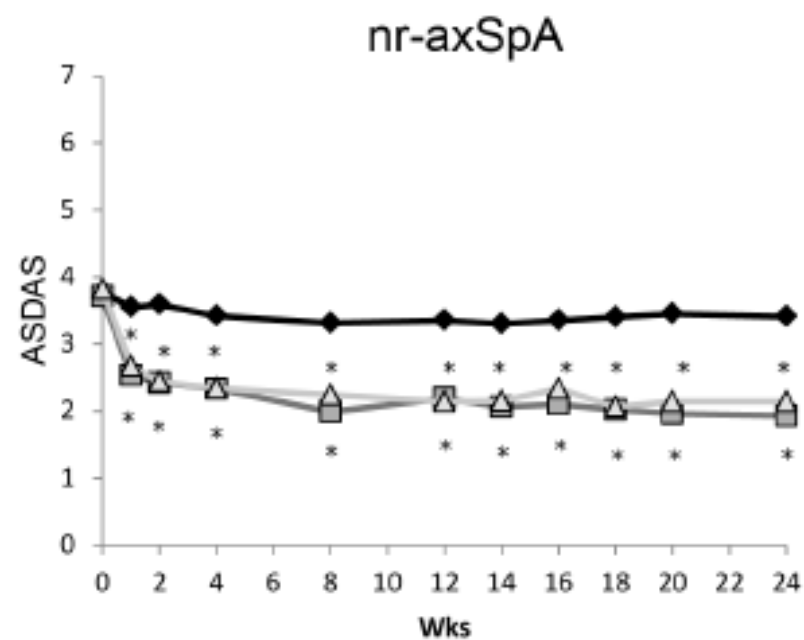
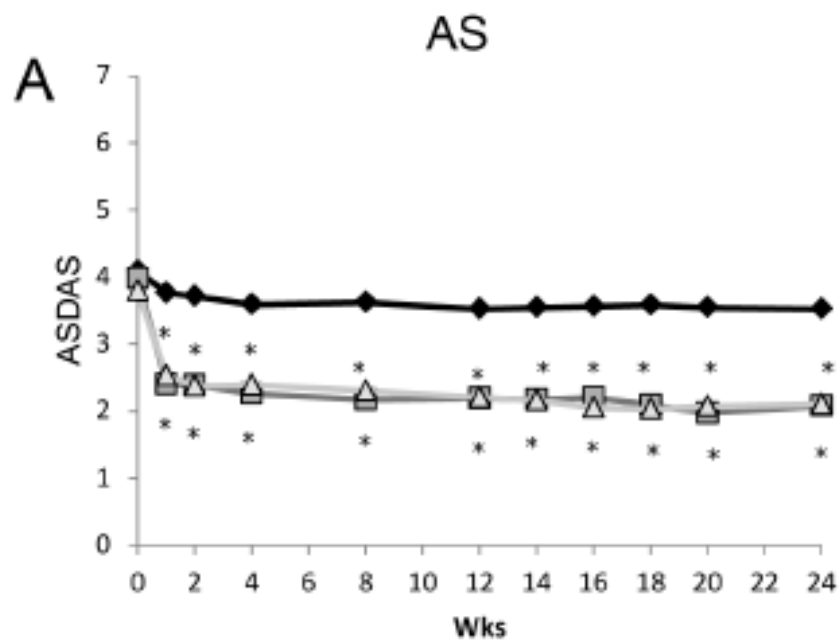
- BASDAI 5→3
- ASDAS 3,91 → 2 (χαμηλή ενεργότητα)
- TKE 57 → 12mm/h
- CRP 28,5 → 3,1mg/L
- Ρωτά αν μπορεί να παραλείπει μια δόση, όταν λείπει σε επαγγελματικά ταξίδια

Η μελέτη Rapid-AxSpA

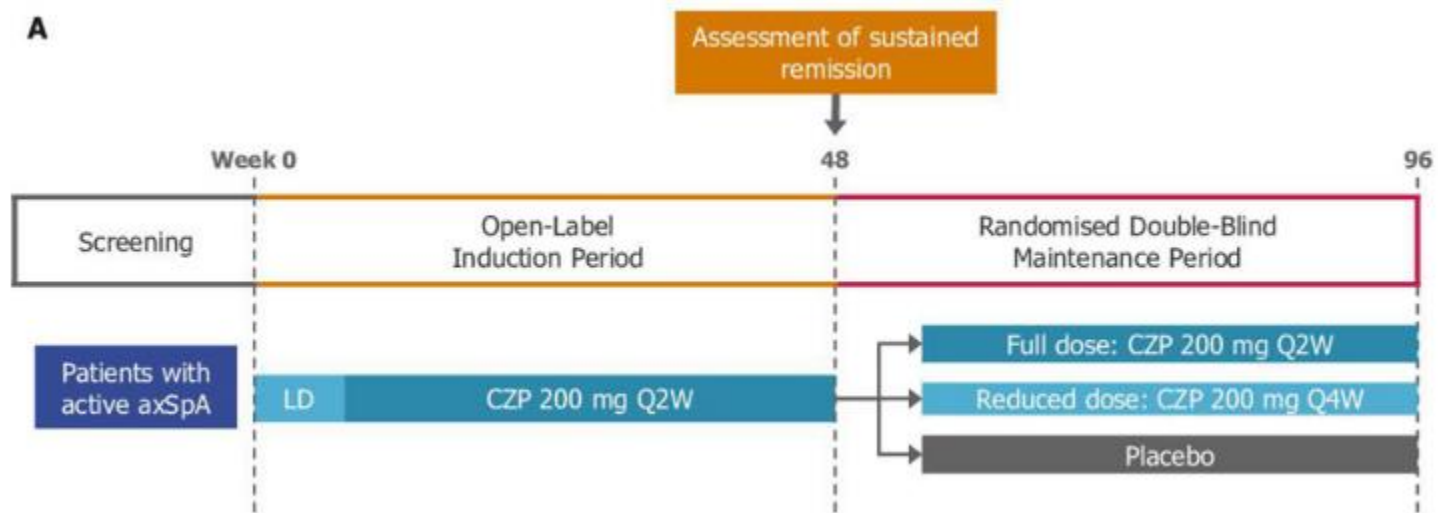


Αποτελεσματικότητα

■ PBO ■ CZP 200 mg Q2W ■ CZP 400 mg Q4W

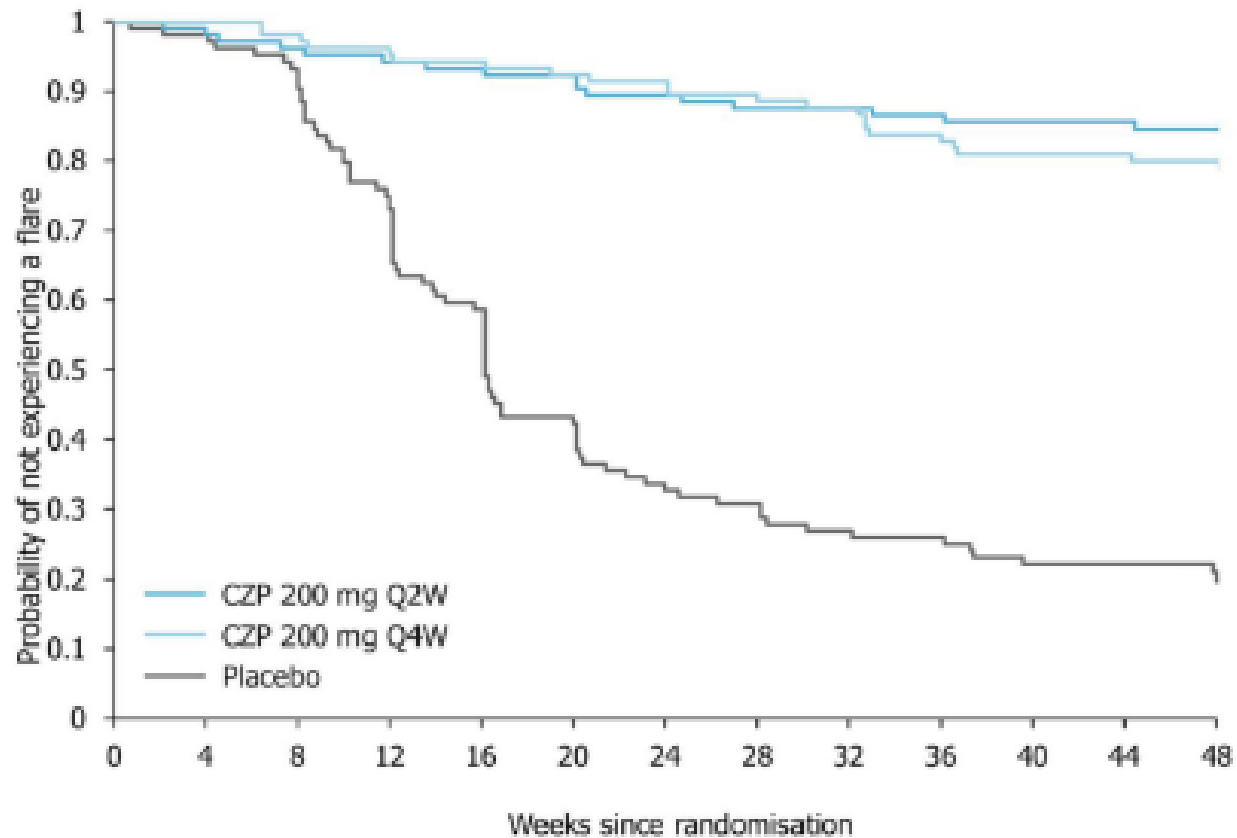


C-OPTIMISE



- 313 ασθενείς με ΑξΣΠΑ (ακτινογραφική & μη)
- Μέση διάρκεια συμπτωμάτων $3,3 \pm 2,2$ έτη
- Εμπεδωμένη ύφεση: ASDAS < 1,3 τις εβδομάδες 32/36 & 48

C-OPTIMISE



Επομένως

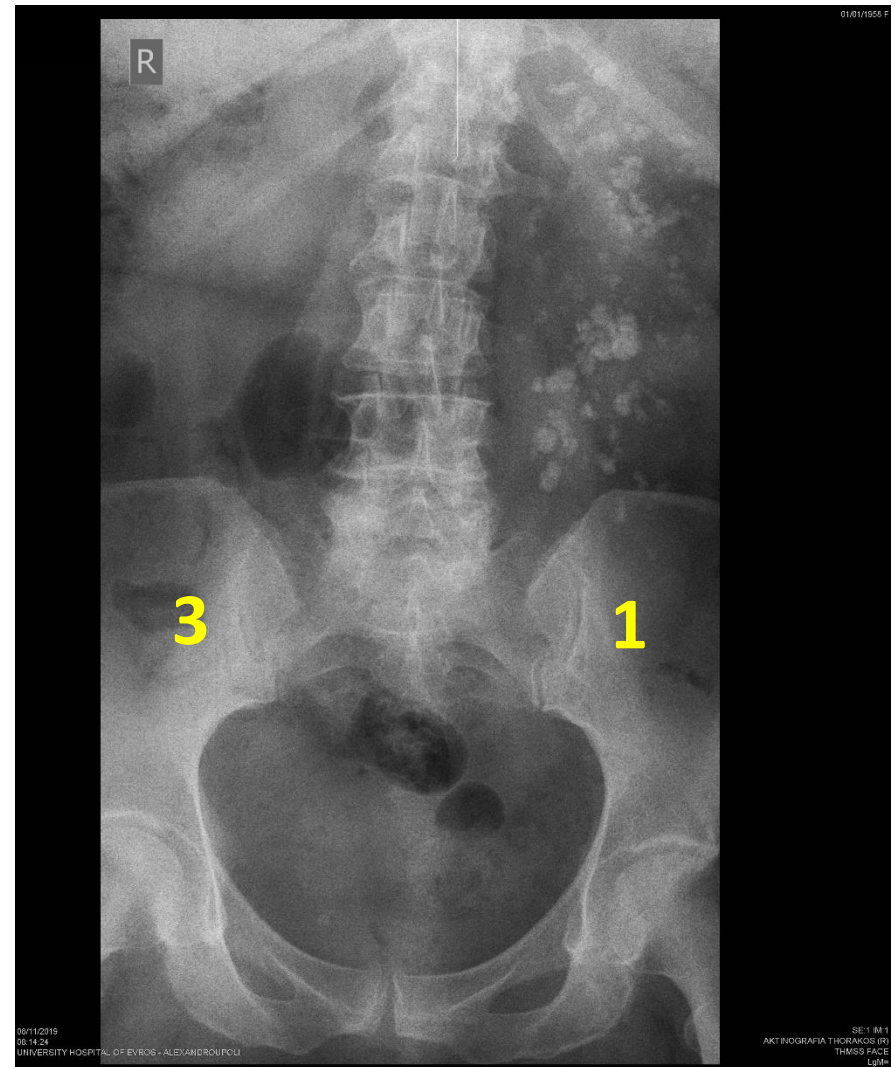
- Ο ασθενής έχει πρόσφατης έναρξης ΑξΣΠΑ
- Έχει χαμηλή ενεργότητα
- Αλλαγή θεραπείας σε 400mg/4W με προοπτική μείωσης σε 200mg/4W

2^ο περιστατικό

- Κα Μαρία, 61 ετών
- Παραπέμφθηκε από οφθαλμίατρο λόγω υποτροπών οξείας πρόσθιας ραγοειδίτιδας ΑΟ (N=5)
- ΑΑ: Χρόνιο σπονδυλικό άλγος από ηλικίας 35 ετών
- Ενθεσίτιδα πτερνών
- Περιφερική αρθρίτιδα/δακτυλίτιδα/ψωρίαση/ΙΦΝΕ: Όχι
- ΑΑ: ΑΥ, ΣΔ , καταθλιπτική συνδρομή

Κλινικά & εργαστηριακά ευρήματα

- ΦΕ: Ερύθημα αρ. οφθαλμού, ευαισθησία ΟΜΣΣ & ένθεσης αρ. αχίλλειου τένοντα
- ΤΚΕ 38mm/h, **CRP 15,9mg/L**
- **HLA B27 (+)**
- **MRI ιερολαγονίων:** εκφυλιστικές αλλοιώσεις, **2 τουλάχιστον εστίες οστικού οιδήματος δεξιά**



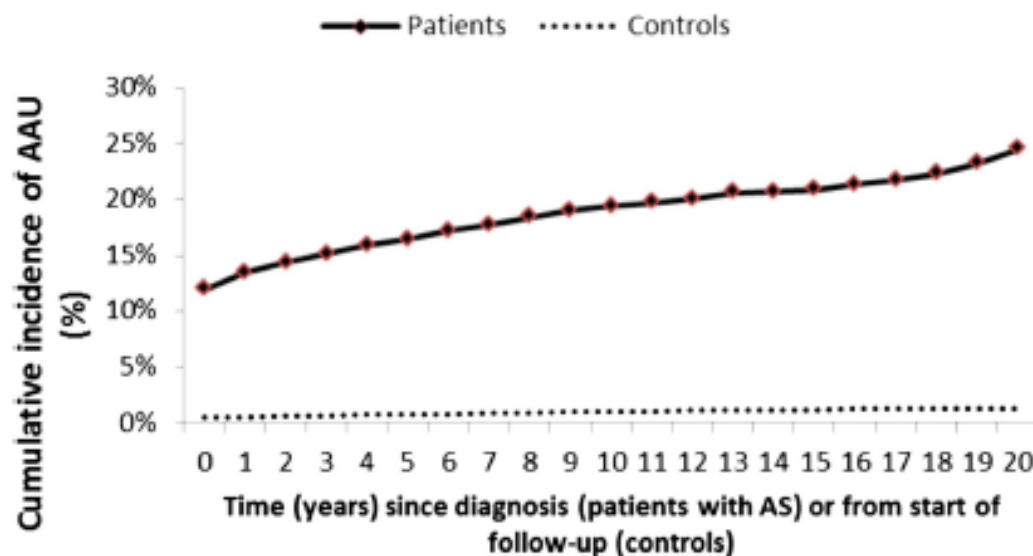
Εξέλιξη

- Διάγνωση: Αξονική ΣπΑ με υποτροπές ιριδοκυκλίτιδας
- BASDAI: 4,6
- Θεραπεία: Certolizumab pegol 200mg τις εβδομάδες 0, 2, 4 και κάθε 2 εβδομάδες
- Μετά 6 μήνες:
 - Ύφεση της ραγοειδίτιδας
 - Βελτίωση του σπονδυλικού άλγους και της ενθεσίτιδας των πτερνών
 - BASDAI 3,1

The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study

Carmen Stolwijk,^{1,2,3} Ivette Essers,^{1,2,3} Astrid van Tubergen,^{2,3} Annelies Boonen,^{2,3} Marloes T Bazelier,¹ Marie L De Bruin,¹ Frank de Vries^{1,3,4,5}

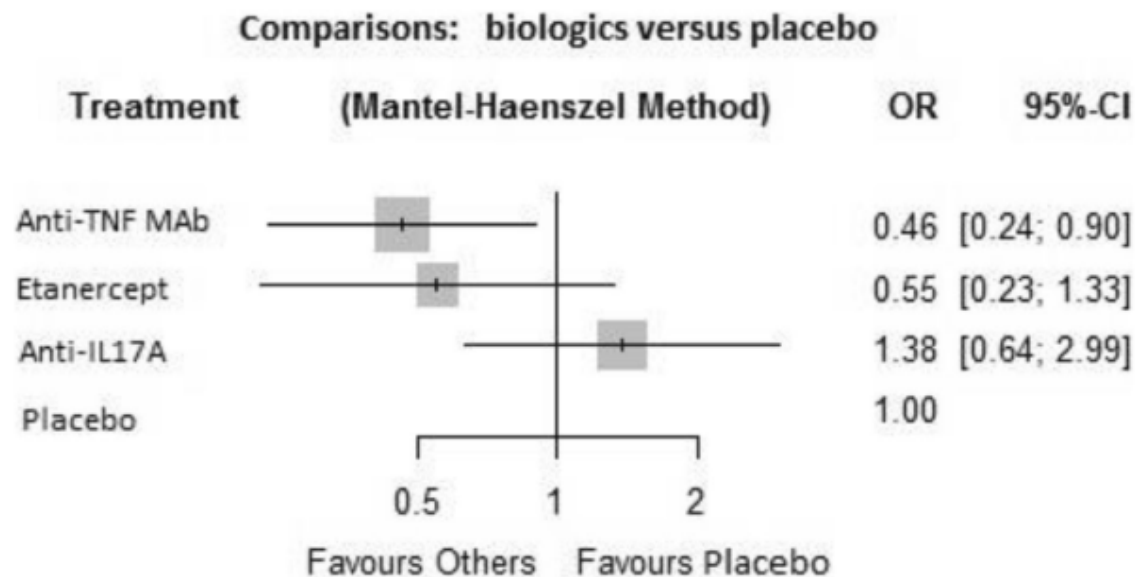
Οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα



Η ραγοειδίτιδα και βιολογικές θεραπείες στη ΣπΑ

Incidence of anterior uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with anti-TNF or anti-IL17A: a systematic review, a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials

Damien Roche^{1,2*†}, Martin Badard^{1†}, Laurent Boyer³, Pierre Lafforgue¹ and Thao Pham¹



Η ραγοειδίτιδα και βιολογικές θεραπείες στη ΣπΑ

Anti-TNF mAb			
0.8406 [0.2953; 2.3927]	Etanercept		
0.3369 [0.1240; 0.9157]*	0.4008 [0.1246; 1.2892]	Anti-IL17A	
0.4647 [0.2406; 0.8975]*	0.5528 [0.2299; 1.3288]	1.3792 [0.6357; 2.9921]	Placebo

OR Odd-Ratio, CI Confidence Interval

* $p < 0.05$

The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW

Irene van der Horst-Bruinsma,¹ Rianne van Bentum,¹ Frank D Verbraak,² Thomas Rath,³ James T Rosenbaum,^{4,5} Maria Misterska-Skora,⁶ Bengt Hoepken,⁷ Oscar Irvin-Sellers,⁸ Brenda VanLunen,⁹ Lars Bauer,⁷ Martin Rudwaleit ^{10,11}

Σχεδιασμός

Pre-treatment period

Open-label Treatment Period (96 weeks)

Eligible patients: active axSpA,*
documented history of recurrent
AAU†, HLA-B27 positive, eligible
for anti-TNF treatment‡

CZP LD 400 mg
Wk 0, 2, 4

Pre-treatment period

LD

CZP 200 mg Q2W

Week: -48

0 1 2 4

48

96

48-week interim analysis

Primary endpoint:

Number of distinct episodes of AAU flares
during the treatment period (up to Week 96)
compared to historic rates

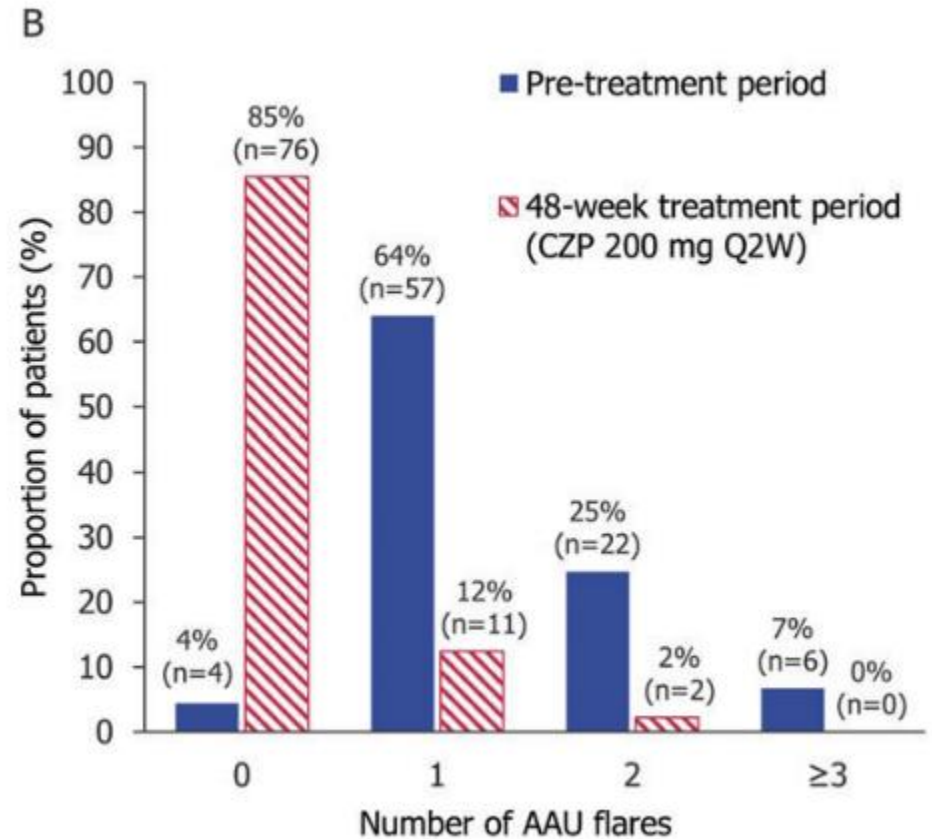
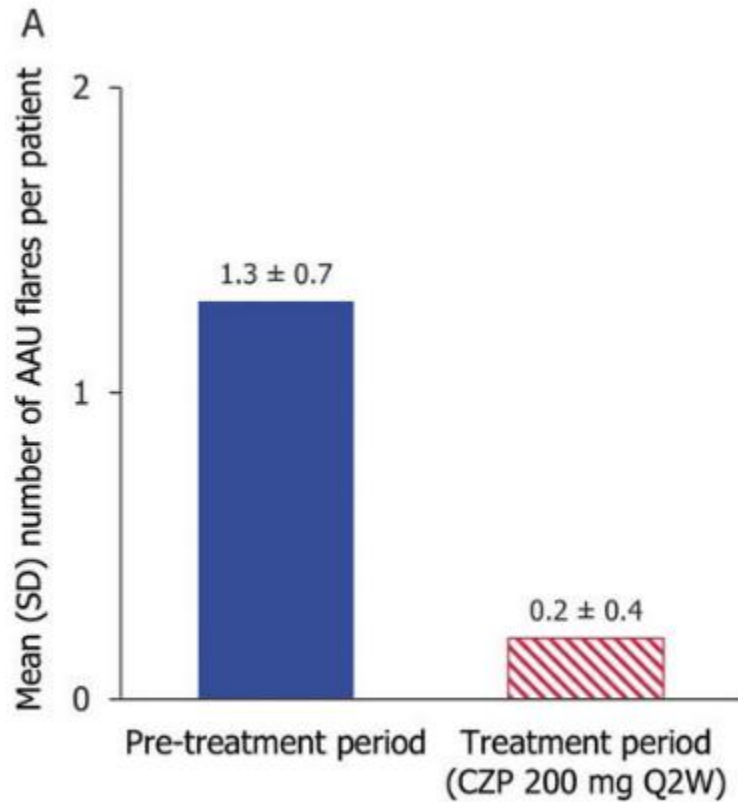
CZP is not registered for the treatment of uveitis in the European Union

*axSpA as defined by ASAS criteria and active disease at screening defined by BASDAI score ≥ 4 and spinal pain ≥ 4 on a 0 to 10 NRS (from BASDAI item 2); nr-axSpA patients must either have CRP>ULN and /or current evidence of sacroiliitis on MRI as defined by ASAS criteria; AS subjects must have evidence of sacroiliitis on X-ray meeting the mNY criteria according to the Investigator.

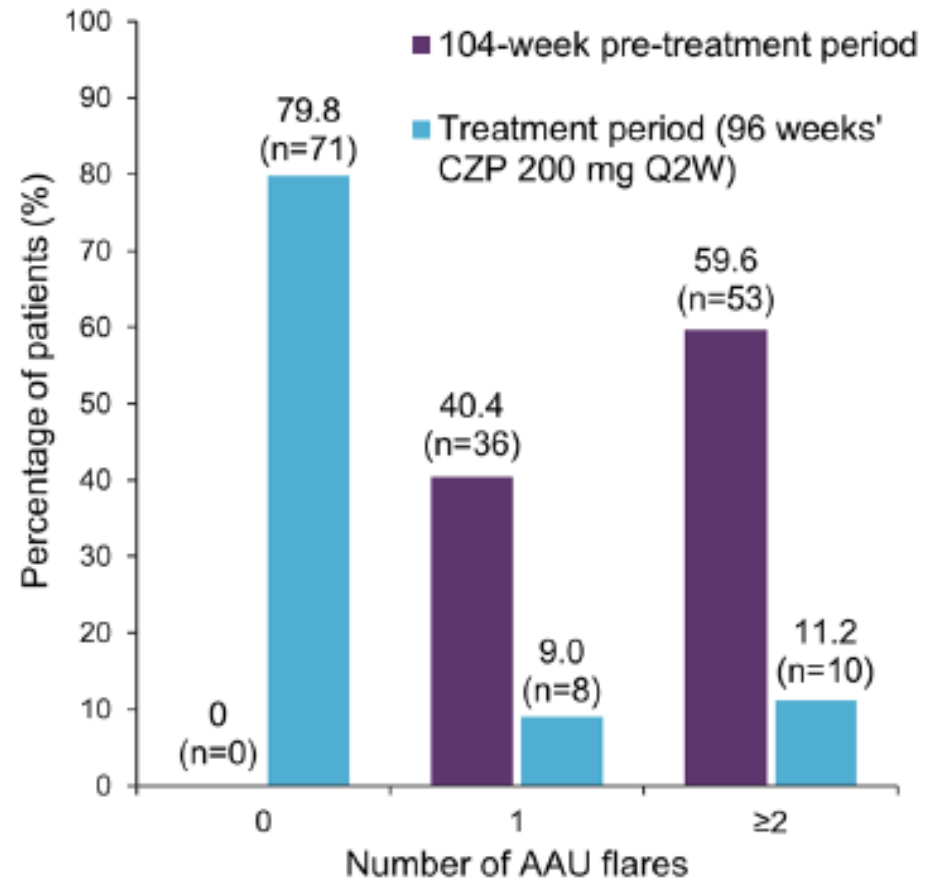
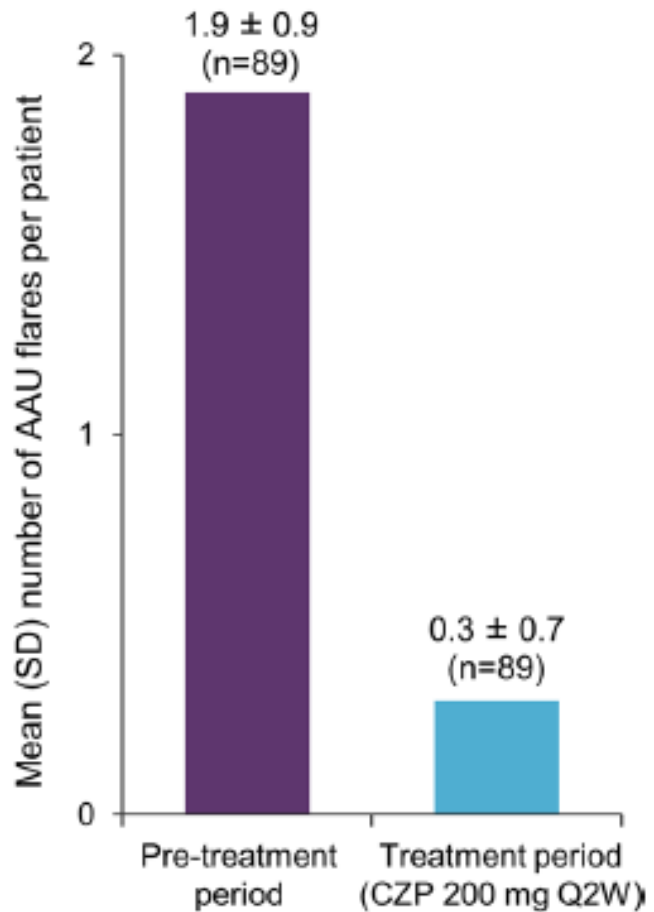
†As diagnosed by an ophthalmologist and ≥ 2 AAU flares in the past, of which ≥ 1 occurred during the 52 weeks prior to screening.

‡Active axSpA, previous failure of ≥ 2 NSAIDs, biologic naïve or had failed ≤ 1 anti-TNF.

Αποτελέσματα (48W)



Αποτελέσματα (104W)

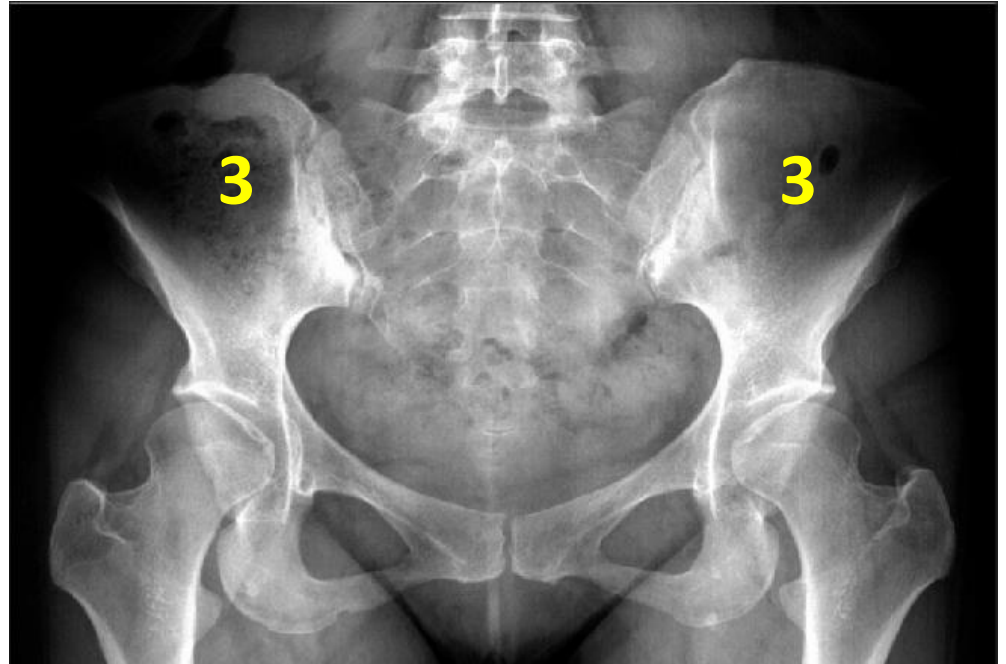


3^ο περιστατικό

- Δήμητρα, 40 ετών, νοσηλεύτρια
- Έρχεται για θεραπεία γνωστής ΑξΣΠΑ
 - Σπονδυλικό άλγος από ηλικίας 20 ετών
 - Άλγος πτερνών άμφω, συμβατό με ενθεσίτιδα
 - Ορθίτιδα και τελική ειλεΐτιδα σε παλαιότερες ενδοσκοπήσεις-περιστασιακά διάρροιες
 - 1 επεισόδιο σκληρίτιδας ΑΔΟ 2007
 - Αρθρίτιδα/δακτυλίτιδα/ψωρίαση: Όχι
- ΑΑ: Υποθυροειδισμός

Εργαστηριακά ευρήματα

- CRP 29,8mg/L
- Α/α λεκάνης: ιερολαγονίτιδα βαθμού 3 άμφω
- MRI ιερολαγονίων: Φλεγμονή περί την ηβική σύμφυση, χρόνιες σκληρυντικές & οξείες βλάβες ιερολαγόνιων αρθρώσεων
- HLA B27/B51



Προηγούμενες Θεραπείες

- **2007:** Μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TNFα → Ύφεση των συμπτωμάτων
- **2009:** Διακοπή λόγω επιθυμίας τεκνοποίησης
- **2011:** Γέννηση τέκνου με συγγενή διαμαρτία και θάνατος αυτού μετά μερικές μέρες
- **2013:** Γέννηση υγιούς τέκνου
- Έκτοτε: 3 αποβολές (11W, 5W, 5W)- aPL: αρνητικά
- Θα επιθυμούσε νέα κύηση

Προβλήματα

- Αξονική ΣπΑ
- Εντερική φλεγμονή τύπου Crohn
- Ιδιαίτερα ευαίσθητη στο θέμα της μητρότητας

Βιολογικοί παράγοντες στην ΑξΣπΑ με ν. Crohn



Treatment option	CD	UC	SpA
Infliximab			
Adalimumab			
Certolizumab pegol			
Golimumab			
Etanercept			
Vedolizumab			(5)
Ustekinumab			
Tofacitinib			
Secukinumab			

ΣπΑ & Κύηση

Ann Rheum Dis. 2016 Oct;75(10):1838-42

ARD Online First, published on December 23, 2015 as 10.1136/annrheumdis-2015-207992

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

Pregnancy outcomes in patients with ankylosing

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2018;57:1235–1242

doi:10.1093/rheumatology/key053

Advance Access publication 30 March 2018

Original article

Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters

Fer

Astrid Zbinden^{1,*}, Stephanie van den Brandt^{1,*}, Monika Østensen¹, Peter M. Villiger¹ and Frauke Förger¹

Sabrina Hamroun¹, Aghilès Hamroun², Jean-Joël Bigna³, Edem Allado⁴, Frauke Förger⁵,

Anna Molto⁶ *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul 23

ch

1282–288

neumatology

or: A

ORIGINAL ARTICLE

Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease

William J. Sandborn, M.D., Brian G. Feagan, M.D., Simeon Stoinov, M.D.,
Pieter J. Honiball, M.D., Paul Rutgeerts, M.D., David Mason, M.D.,
Ralph Bloomfield, M.Sc., and Stefan Schreiber, M.D.,
for the PRECISE 1 Study Investigators*

N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):228-38

Clinical and epidemiological research



EXTENDED REPORT

Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study

Xavier Mariette,¹ Frauke Förger,² Bincy Abraham,³ Ann D Flynn,⁴ Anna Moltó,⁵
René-Marc Flipo,⁶ Astrid van Tubergen,⁷ Laura Shaughnessy,⁸ Jeff Simpson,⁸
Marie Teil,⁹ Eric Helmer,¹⁰ Maggie Wang,⁸ Eliza F Chakravarty¹¹

Ann Rheum Dis 2018;77:228–233

Clinical and epidemiological research



EXTENDED REPORT

Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study

Megan EB Clowse,¹ Frauke Förger,² Caroline Hwang,³ John Thorp,⁴
Radboud JEM Dolhain,⁵ Astrid van Tubergen,⁶ Laura Shaughnessy,⁷ Jeff Simpson,⁷
Marie Teil,⁸ Nathalie Toubanc,⁹ Maggie Wang,⁷ Thomas W Hale¹⁰

Ann Rheum Dis 2017;76:1890–1896

Θεραπεία

- Certolizumab pegol 200mg τις εβδομάδες 0, 2, 4 και κάθε 2 εβδομάδες
- Μετά 3 μήνες:
 - BASDAI 3,2
 - CRP 5,9mg/L

Εξέλιξη των θεραπευτικών στόχων στην ΑξΣΠΑ: Συμπεράσματα

1. Έγκαιρη διάγνωση
 - Γυναίκες: συχνότερα μη ακτινολογική νόσος
 - Μεγαλύτερης ηλικίας άνθρωποι στους οποίους καθυστέρησε η διάγνωση
2. Εκτίμηση της φάσματος της νόσου
 - Σκελετικές εκδηλώσεις
 - Εξωσκελετικές εκδηλώσεις
3. Ορισμός θεραπευτικών στόχων
 - ASDAS, οφθαλμοί, δέρμα, έντερο
4. Ιδιαιτερότητες ασθενούς
 - Οικογενειακές/επαγγελματικές επιδιώξεις
5. Επιλογή κατάλληλης θεραπείας (εύρος αποτελεσματικότητας & ασφάλειας, επιστημονική τεκμηρίωση, ευελιξία)

ΠΡΟΣΑΡΜΟΖΟΥΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΟΧΙ ΤΟ ΑΝΤΙΘΕΤΟ



Ευχαριστώ