



Παραμονή ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα στις βιολογικές θεραπείες

Μαρίνα Παπουτσάκη MD, PhD

Δερματολόγος

Επιμελήτρια Α΄

Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική

Νοσοκομείο Δερματολογικών Παθήσεων, «Ανδρέας Συγγρός»



Η ευρεία χρήση των βιολογικών παραγόντων στην θεραπεία της κατά πλάκας ψωρίασης αλλά και οι συνεχείς εναλλαγές στις θεραπείες.....

- + Η επιτυχία μιας θεραπείας αλλά και η παραμονή στην ίδια θεραπεία;*
- + Αποτελεσματικότητα του φαρμάκου;*
- + Στην ασφάλεια της θεραπείας;*
- + Συμμόρφωση των ασθενών;*
- + Εμπιστοσύνη; (ιατρού-φάρμακο, ασθενούς-ιατρό)*
- + Σε άλλους παράγοντες.....;*

Παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στην επιτυχία;

■ Παράγοντες επιτυχούς δερματολογικής φροντίδας:

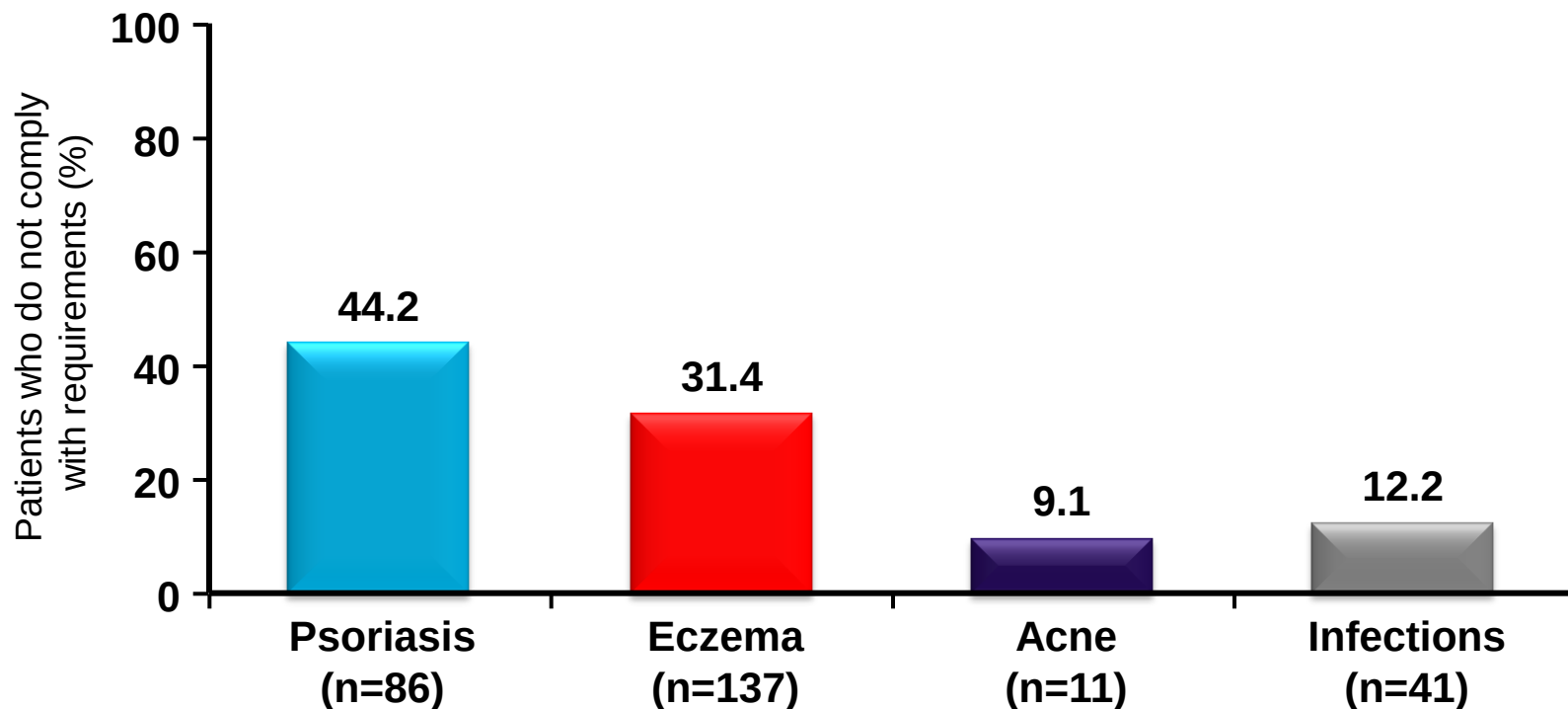
- ◆ Να γίνει σωστή διάγνωση
- ◆ Επιλογή της σωστής θεραπείας
- ◆ Ενθάρρυνση των ασθενών να είναι προσηλωμένοι στην αγωγή

■ Σημαντικοί παράγοντες επιτυχούς προσήλωσης:

- ◆ Συνέπεια στα ραντεβού με τον ιατρό
- ◆ Παροχή γραπτών πληροφοριών στον ασθενή
- ◆ Συζήτηση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες (σε περίπτωση που απασχολούν τον ασθενή) ¹

Ο βαθμός μη προσηλώσης στη θεραπεία είναι σχετικά υψηλός στους ασθενείς με Ψωρίαση

Ποσοστό ασθενών που δεν ανταποκρίνονται πλήρως στις 4 εβδομάδες μετά την επισκεψή τους στον ιατρό (N=322)



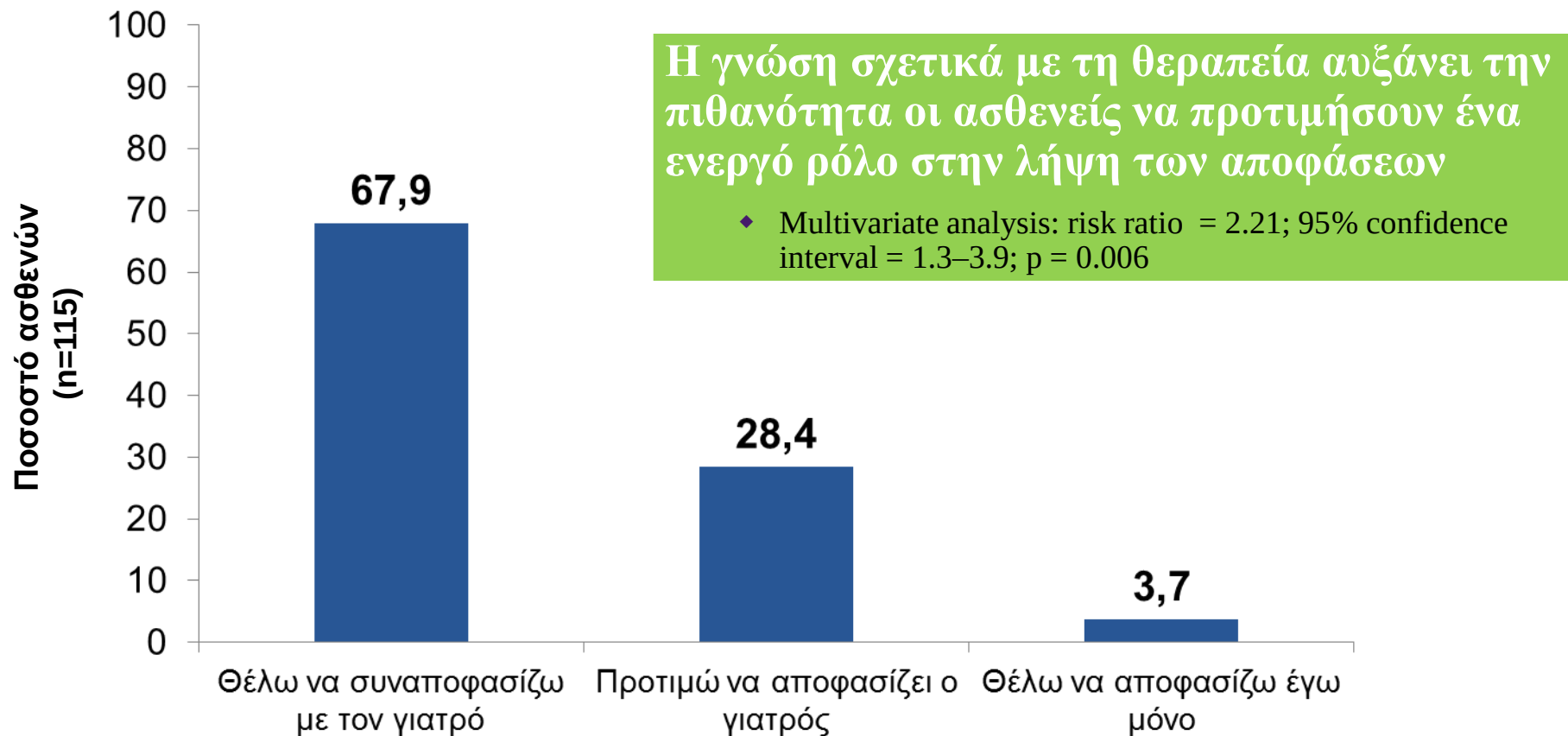
- Οι ασθενείς με Ψωρίαση ήταν λιγότερο προσηλωμένοι στη θεραπεία σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με δερματολογικά νοσήματα

Επιδημιολογικές μελέτες σε ασθενείς με Ψωρίαση

Δηλώνουν ότι συχνά αλλάζουν θεράποντα ιατρό καθώς δεν είναι ευχαριστημένοι με τη διαχείριση της νόσου τους.

- Σε μία μελέτη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας στην Ιταλία προέκυψε ότι:
 - 54.6% των ασθενών (n=300) έχουν επισκεφθεί 3 ή περισσότερους Δερματολόγους πριν απευθυνθούν στο παρόν κέντρο.
 - 70% των ασθενών αποφάσισαν να αλλάξουν Δερματολόγο καθώς δεν ήσαν ευχαριστημένοι από τη θεραπευτική αγωγή που τους σύστησαν.

Οι ασθενείς θέλουν να εμπλέκονται στην λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων ;



Data gathered from a self-completed questionnaire from a single clinic in Italy.

Παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στη διακοπή μιας θεραπείας

- Έλλειψη συμμόρφωσης
- Έλλειψη αποτελεσματικότητας
- Απώλεια αποτελεσματικότητας
- Τοξικότητα από το φάρμακο (ανεπιθύμητες ενέργειες)
- Εμφάνιση συννοσηροτήτων
- Χαρακτηριστικά / απαίτηση του ασθενούς
- Φυσική πορεία νόσου (εξάρσεις – υφέσεις) κ.λπ.
- Ασφαλιστική ανικανότητα

Drug survival: ορισμός

- **Drug survival = ο χρόνος κατά τον οποίο έναν ασθενής παραμένει στη θεραπεία με ένα φάρμακο**
 - ◆ Χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης της αποτελεσματικότητας (effectiveness) μιας θεραπείας στην καθημερινή πράξη
 - ◆ Καλείται και «επιμονή» (persistence)
 - ◆ Συνήθως αντικατοπτρίζει την ασφάλεια και τη μελετηθείσα αποτελεσματικότητα (efficacy)
- Χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά ως δείκτης αποτελεσματικότητας από τη SSATG* το 2002

Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus

U. Mrowietz · K. Kragballe · K. Reich · P. Spuls · C. E. M. Griffiths · A. Nast · J. Franke · C. Antoniou · P. Arenberger · F. Balieva · M. Bylaite · O. Correia · E. Daudén · P. Gisondi · L. Iversen · L. Kemény · M. Lahfa · T. Nijsten · T. Rantanen · A. Reich · T. Rosenbach · S. Segaert · C. Smith · T. Talme · B. Volc-Platzer · N. Yawalkar

Received: 20 August 2010 / Revised: 23 August 2010 / Accepted: 26 August 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract Patients with moderate to severe psoriasis are often undertreated. To solve this problem, a European consensus programme was performed. The aim of the programme was to define treatment goals for moderate to severe plaque psoriasis with special regard to patient care. An expert committee was formed. A consecutive Delphi procedure was used. The committee members, dermatologists from different countries, participated in face-to-face discussion and a round Delphi process. Seven

- involvement of visible areas,
- involvement of major parts of the scalp,
- involvement of genitals,
- involvement of palms and/or soles,
- onycholysis or onychodystrophy of at least two fingernails,
- pruritus leading to scratching and
- presence of single recalcitrant plaques.

The sequence of authors among the expert committee and among the members of the Delphi process is in alphabetical order.

Πηγές αξιολόγησης δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

1. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των ανοιχτής φάσης επεκτάσεων της μελέτης
2. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις των παραπάνω
3. Μελέτες παρατήρησης συμπεριλαμβανομένων αναδρομικών μελετών
4. Μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος συμπεριλαμβανομένων μελετών παρακολούθησης και αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών
5. Μητρώα καταγραφής δεδομένων και επιδημιολογικών στοιχείων
6. Δεδομένα από προσωπική εμπειρία και μεμονωμένες αναφορές περιστατικών

Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study

M. Esposito,¹ P. Gisondi,² N. Cassano,³ G. Ferrucci,⁴ M. Del Giglio,² F. Loconsole,³ A. Giunta,¹ G.A. Vena,³ S. Chimenti¹ and G. Girolomoni²

¹Department of Dermatology, University of Rome Tor Vergata, Viale Oxford 81 – 00133, Rome, Italy

²Section of Dermatology and Venereology, Department of Medicine, University of Verona, Verona, Italy

³Unit of Dermatology and Venereology, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy

⁴Informa s.r.l., Rome, Italy

Η μελέτη OSCAR (Outcome and Survival rate Concerning Anti-TNF Routine treatment)

■ Στόχος:

- ♦ η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης διατήρησης της **πρώτης** anti-TNF θεραπείας (drug survival) σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας (ΨΚΠ) [με ή χωρίς ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)]
- ♦ Η εκτίμηση των αιτιών και των προγνωστικών παραγόντων για τη διακοπή της θεραπείας

■ Μέθοδοι:

- ♦ Αναδρομική ανάλυση δεδομένων από 3 Ιταλικά Ακαδημαϊκά Κέντρα (referral centers)
- ♦ Συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 650 ασθενείς με ΨΚΠ (bio-naïve) που ξεκίνησαν (και έλαβαν επί ≥ 3 μήνες) θεραπεία με ADAL ή INFL ή ETN
- ♦ Μέση διάρκεια παρακολούθησης: 2,4 χρόνια ($\pm 1,3$ χρόνια)

Μελέτη OSCAR: σχεδιασμός

- Η επιλογή χρήσης των anti-TNF έγινε βάσει ένδειξης (as per SmPC)
- Ως πρωτοπαθής αποτυχία οριζόταν η μη επίτευξη τουλάχιστον ΔΡASI 50 έως τη χρονική στιγμή που ορίζει η ΠΧΠ (ETN-12w, ADAL-16w, INFL-14w).
- Οι ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία συνδυασμού ήδη από την έναρξη του anti-TNF, δε συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη (αλλά η προσθήκη δεύτερης θεραπείας επιτρεπόταν μετά την αξιολόγηση της πρωτοπαθούς αποτυχίας).
- Συμπεριλήφθηκαν μόνον οι ασθενείς που έλαβαν δόσεις βάσει ΠΧΠ (π.χ. no dose escalation). Όσοι είχαν dose escalation συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση μέχρι τη στιγμή του escalation
- Οι ασθενείς που έπασχαν και από PsA λάμβαναν αποκλειστικά το εγκεκριμένο σχήμα για το ETN στην PsA (δηλ. όχι 50 mg BIW για τις πρώτες 12 εβδομάδες)

Μελέτη OSCAR: γενικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη της θεραπείας

Προσαρμογή από Esposito M, et al.

Characteristic	
Sex, n (%)	
Women	224 (34.5)
Men	426 (65.5)
Age (years)	
Mean (SD)	49 (13.1)
Median	49.5
Range	15–84.1
Psoriasis duration (years)	
Mean (SD)	19.3 (12.2)
Median	18
Baseline PASI score	
Mean (SD)	11.9 (8)
Median	11
PsA, n (%)	38 (58.6)
Relevant comorbidities, n (%)	
Arterial hypertension	235 (36.2)
Dyslipidaemia	141 (21.7)
Diabetes mellitus	57 (8.8)
Crohn disease	1 (0.2)
Observational period (months)	
Mean (SD)	29.3 (15.7)
Median	27.2

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis.

Anti-TNF κατά την έναρξη της μελέτης

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab
Total, n (%)	114 (17.5)	389 (59.8)	147 (22.6)
Patients with psoriasis, n (%)	47 (41.2)	160 (41.1)	62 (42.2)
Patients with PsA, n (%)	67 (58.8)	229 (58.9)	85 (57.8)
Baseline PASI score, mean (SD)	9.4 (7.5)	11.3 (6.1)	15.5 (11.2)*

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis.

Προσαρμογή από Esposito M, et al.

*διαφορά στατιστικά σημαντική ως προς το ETN και το ADAL

Μελέτη OSCAR: Αποτελέσματα (I)

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab		Total
Patients without treatment withdrawal, n (%)	67 (58.8)	314 (80.7)	91 (61.9)	*	472 (72.6)
Drug discontinuations, n (%)	47 (41.2)	75 (19.3)	56 (38.1)	*	178 (27.4)
Reasons for drug discontinuation, n (%)					
Primary inefficacy	9 (7.9)	16 (4.1)	9 (6.1)	*	34 (5.2)
Secondary inefficacy	22 (19.3)	40 (10.3)	32 (21.8)		94 (14.5)
Adverse events	5 (4.4)	11 (2.8)	13 (8.8)	*	29 (4.5)
Other reasons	11 (9.6)	8 (2.1)	2 (1.4)		21 (3.2)

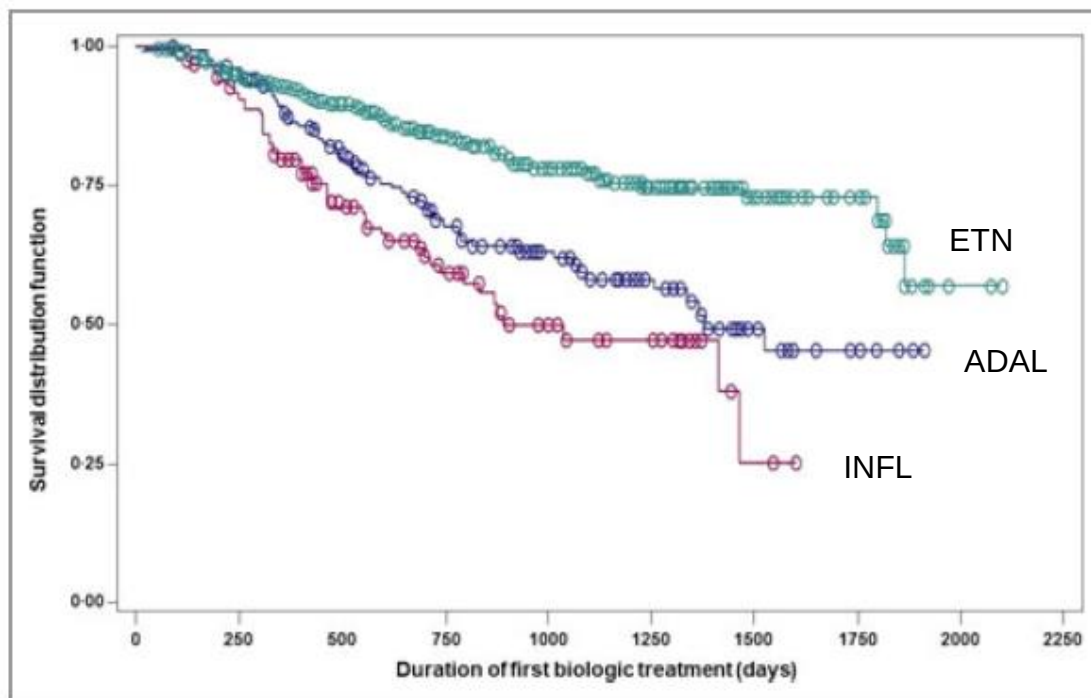
Προσαρμογή από Esposito M, et al.

Προσαρμογή από Esposito M, et al.

Μέση επιβίωση βιολογικού:

- ETN = 51,4 μήνες
- INFL = 36,8 μήνες
- ADAL = 34,7 μήνες

Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) για το ETN σε σύγκριση με τους άλλους δύο anti-TNF.



* Διαφορά στατιστικά σημαντική υπέρ του etanercept

Η μελέτη OSCAR: άλλα αποτελέσματα

- Συγχορήγηση κλασικής συστηματικής θεραπείας απαιτήθηκε στο 17,5% των ασθενών (μετά την αρχική περίοδο των 12-16 εβδομάδων)
- Από τους ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση, το 1/3 διέκοψε τη θεραπεία λόγω απουσίας αποτελεσματικότητας ή ΑΕ
- Το υψηλότερο ποσοστό (29,9%) συγχορήγησης παρατηρήθηκε στους ασθενείς υπό INFL (στο 1/2 από αυτούς η θεραπεία τελικά διακόπηκε)
- Από τους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για λόγους αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 10,8 μήνες με το ADAL, 17,9 μήνες με το ETN και 17,1 μήνες με το INFL

Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris

R. Gniadecki, K. Kragballe,* T.N. Dam† and L. Skov‡

Department of Dermatology, Bispebjerg University Hospital, 2200 Copenhagen N, Denmark

*Department of Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

†Department of Dermatology, Roskilde Hospital, Roskilde, Denmark

‡Department of Dermato-Allergology, Gentofte University Hospital, Copenhagen, Denmark

- **Ανάλυση δεδομένων από το μητρώο ασθενών DERM-BIO (Δανία)**
- **Συμμετείχαν ασθενείς (n=882) που έλαβαν anti-TNF σε ακαδημαϊκά κέντρα παραπομπής**
 - ◆ Adalimumab (n=427)
 - ◆ Etanercept (n=311)
 - ◆ Infliximab (n = 144)

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

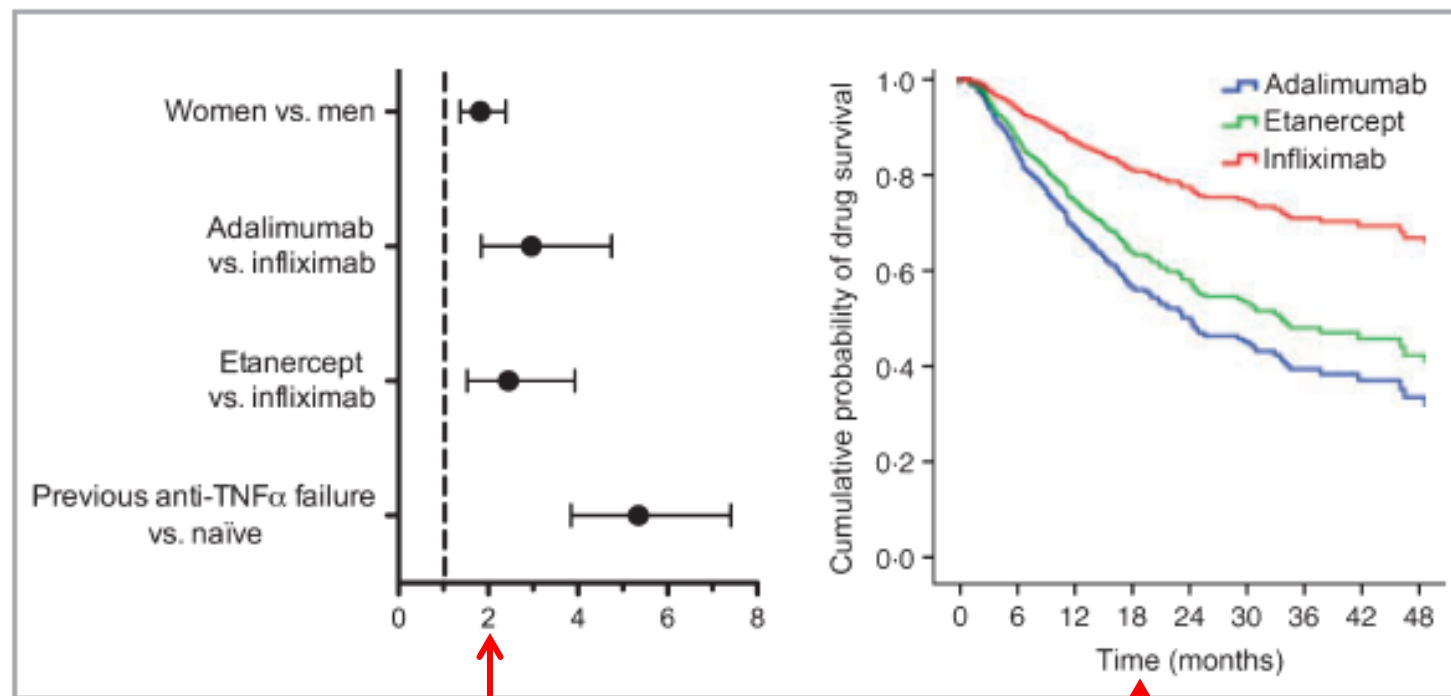
Προσαρμογή από Gniadecki et al

	Adalimumab (n = 347)	Etanercept (n = 271)	Infliximab (n = 129)	Total (n = 747)
Males/females, n (% males) ^a	228/119 (65·7)	182/89 (67·0)	81/38 (68·1)	491/246 (66·6)
Age (years), median (range) ^a	44 (9–95)	47 (10–74)	43 (22–77)	45 (9–95)
PASI baseline, mean (95% CI) ^a	12·1 (10·7–13·5)	12·1 (10·9–13·4)	13·4 (10·6–16·2)	12·3 (11·4–13·2)
Disease duration (years), mean (95% CI) ^a	19 (18–21)	22 (20–24)	19 (17–22)	21 (19–22)
DLQI baseline, mean (95% CI) ^a	12 (10–13)	12 (10–13)	12 (9–15)	12 (11–13)
Patients with psoriasis arthritis (%) ^a	34·9	39·5	48·8	39·0
Concomitant methotrexate, n (%) ^a	34 (9·8)	13 (4·8)	11 (8·5)	58 (7·8)
Withdrawal from treatment, n	111	98	33	242
Lack of efficacy	92	74	17	183
Patient related	5	11	6	22
Adverse events	10	10	10	30
Other	4	3	0	7

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; CI, confidence interval; DLQI, Dermatology Life Quality Index. ^aNo significant difference between adalimumab, etanercept and infliximab groups, $P > 0·05$ (ANOVA).

Αποτελέσματα (I)

Προσαρμογή από Gniadecki et al

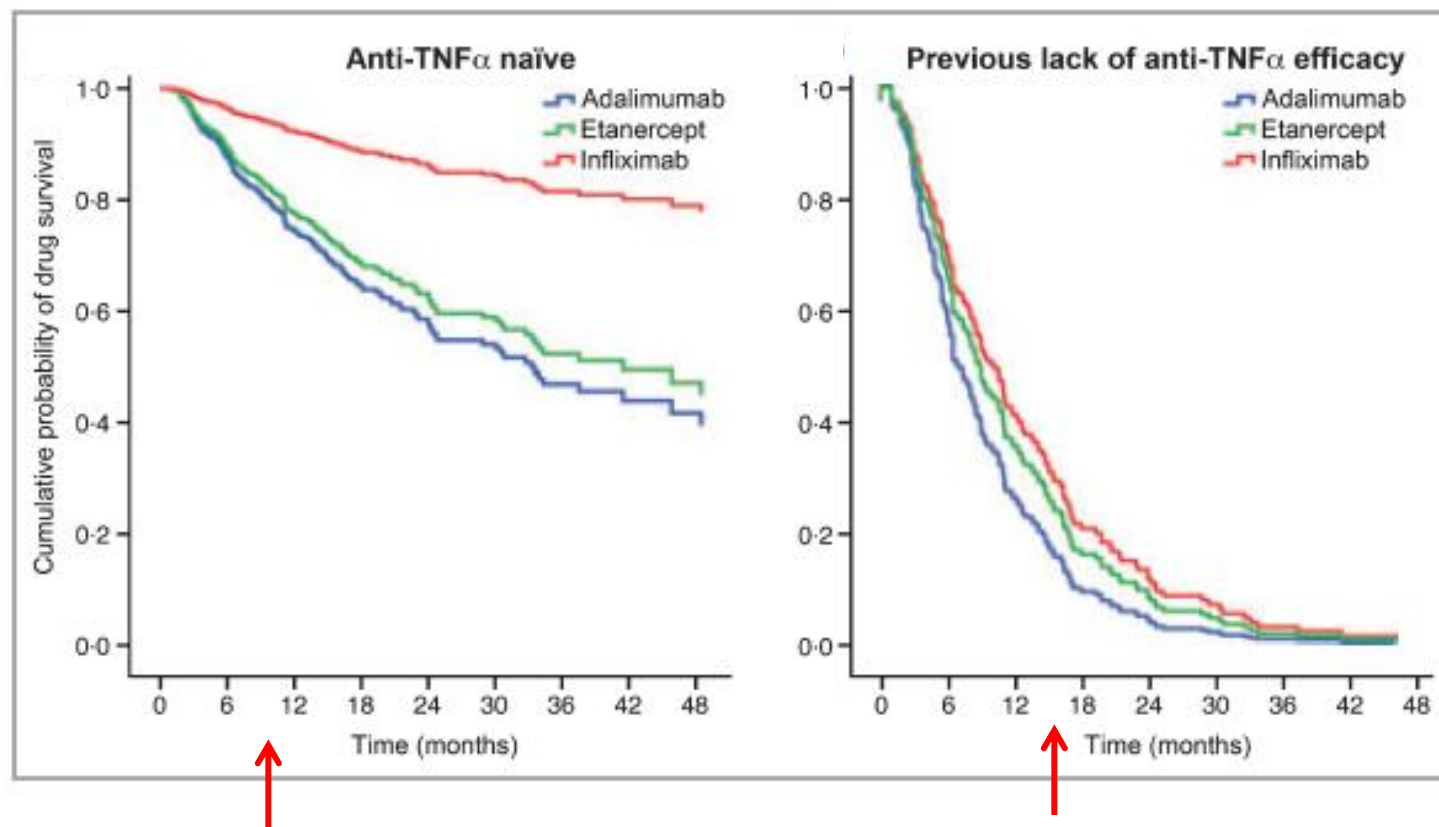


Προγνωστικοί
παράγοντες
παραμονής
στο φάρμακο

Πιθανότητα
παραμονής στο
φάρμακο

Αποτελέσματα (II)

Προσαρμογή από Gniadecki et al



Πιθανότητα παραμονής στο φάρμακο για ασθενείς στον πρώτο anti-TNF

Πιθανότητα παραμονής στο φάρμακο για ασθενείς που έχουν ήδη αποτύχει σε (≥ 1) προηγούμενο anti-TNF

Αποτελέσματα: ασφάλεια

Προσαρμογή από Gniadecki et al

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab
Number of treatment series	427	311	144
Length of all treatment series (patient-years)	491	441	268
Adverse events, n (%) ^a			
Allergy	2 (0·5)	1 (0·3)	2 (1·4)
Infection	80 (18·7)	60 (19·3)	27 (18·8)
Skin rash	19 (4·4)	14 (4·5)	8 (5·6)
SLE-like symptoms	0	1 (0·3)	1 (0·7)
Others	89 (20·8)	57 (18·3)	30 (20·8)
Total number of treatment series with adverse events (%)	170 (39·8)	124 (39·2)	55 (38·2)

SLE, systemic lupus erythematosus. ^aNumber of adverse events in the treatment series: some treatment series had more than one adverse event.

Περιορισμοί της μελέτης - Συζήτηση

- Ανοικτού τύπου, μη τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης
- Καθώς ο πληθυσμός αφορούσε ασθενείς σε κέντρα αναφοράς, είναι πιθανό ασθενείς που ξεκινούν σε υποδόριο παράγοντα να «χάνονται» καθώς δεν υφίσταται η ανάγκη να προσέρχονται στο νοσοκομείο (σε αντίθεση με τους ασθενείς σε ενδοφλέβιο βιολογικό παράγοντα)
- Σε ανάλυση του προφίλ των ασθενών σε ένα από αυτά τα κέντρα, βρέθηκε ότι η μέση δόση του infliximab ήταν 65% ανώτερη της εγκεκριμένης (4,82 mg/kg/μήνα) [Mehren CR, Gniadecki R. Acta Derm Venereol, 2012]*. Αυτό ίσως να εξηγεί τα ποσοστά διατήρησης του συγκεκριμένου φαρμάκου.

*για τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα, συμβουλευτείτε τις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Treatment Response, Drug Survival, and Predictors Thereof in 764 Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 63, No. 2, February 2011, pp 382–390

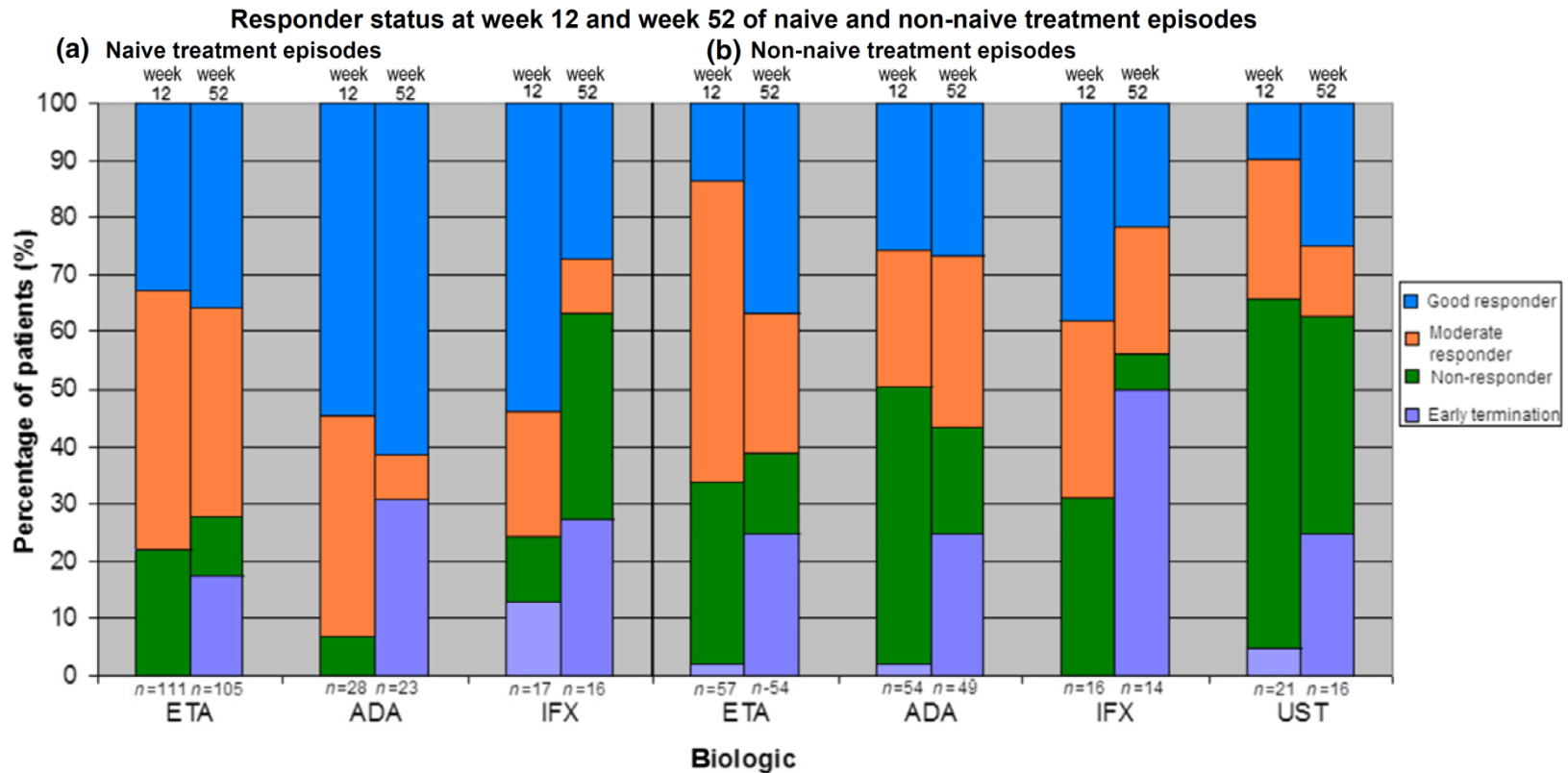
Results From the Nationwide Danish DANBIO Registry

Bente Glintborg,¹ Mikkel Østergaard,² Lene Dreyer,³ Niels Steen Krogh,⁴ Ulrik Tarp,⁵ Michael Sejer Hansen,¹ Signe Rifbjerg-Madsen,⁶ Tove Lorenzen,⁷ and Merete Lund Hetland⁸

- Η συνολική περίοδος θεραπείας ήταν 2135 ασθενο-έτη
- Η διάμεση διάρκεια παραμονής στο φάρμακο ήταν 2,9 έτη (70% και 57% στα 1 και 2 έτη, αντίστοιχα)
- Η παραμονή στο φάρμακο ήταν παρόμοια για τους τρεις anti-TNF
- Το ανδρικό φύλο, οι τιμές CRP>10mg/l κατά την έναρξη της θεραπείας και η χαμηλή τιμή VAS για τη συνολική υγεία (κατά την έναρξη της θεραπείας) συσχετίστηκαν με καλύτερη παραμονή στο φάρμακο

Drug survival is not significantly different between biologics in patients with psoriasis vulgaris: a single-centre database analysis

S.P. Menting,¹ A.S. Sitaram,¹ H.M. Bonnerjee-van der Stok,¹ M.A. de Rie,¹ L. Hooft² and Ph.I. Spuls¹



■ Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην παραμονή στη θεραπεία για τους τέσσερις βιολογικούς παράγοντες τόσο για τους ασθενείς σε πρώτη θεραπεία με βιολογικό όσο και σε εκείνους που άλλαξαν βιολογικό παράγοντα

Biologic Survival

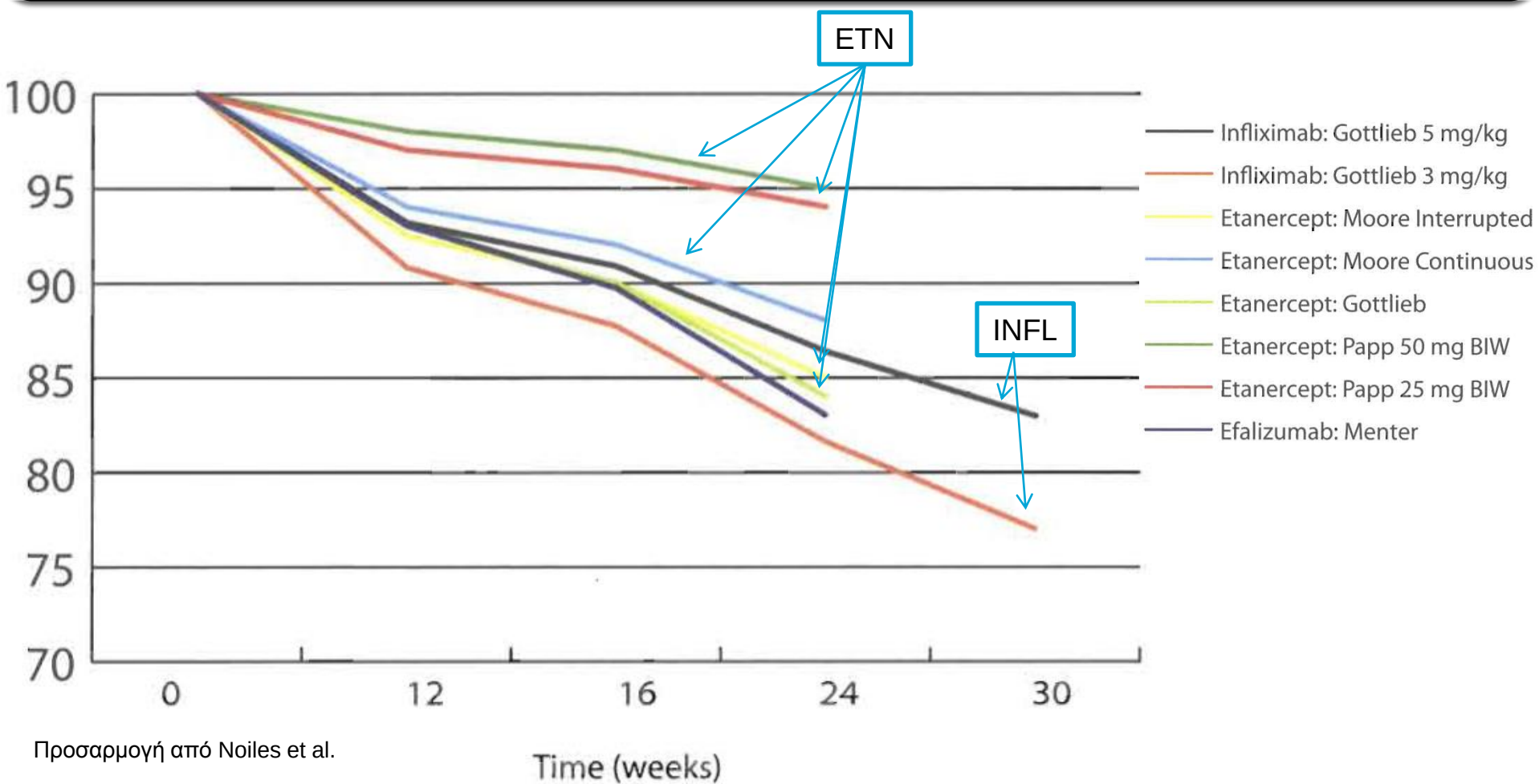
Kristin Noiles BSc^a and Ronald Vender MD FRCPC^b

a. Michael G. DeGroote School of Medicine

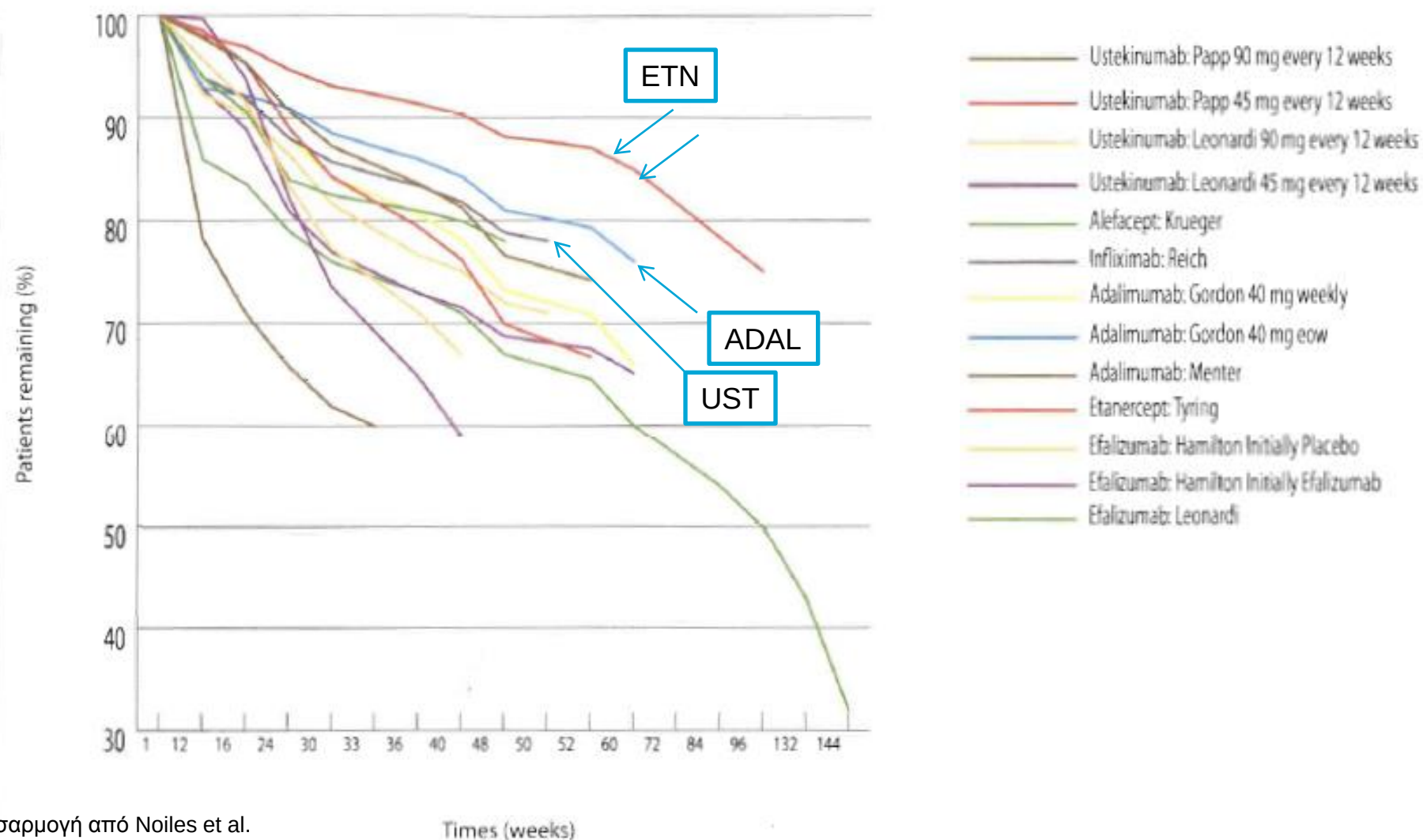
b. Faculty of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

- **Ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με βιολογικούς παράγοντες (μονοθεραπεία) σε ασθενείς με ψωρίαση**
- **Συμπεριλήφθηκαν μελέτες με δεδομένα διατήρησης ασθενών επί τουλάχιστον 24 εβδομάδες**

Αποτελέσματα: παραμονή στη θεραπεία σε μελέτες διάρκειας ≤ 30 εβδομάδων



Αποτελέσματα: παραμονή στη θεραπεία σε μελέτες διάρκειας > 30 εβδομάδων



Προσαρμογή από Noiles et al.

Περιορισμοί της μελέτης

- Τα δεδομένα αφορούν έμμεση σύγκριση διαφορετικών μελετών
- Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είχαν διαφορετικούς σχεδιασμούς, γεγονός που δυσχεραίνει τις συγκρίσεις
- Οι διαφορές στα δείγματα των ασθενών, τα δοσολογικά σχήματα, τη διάρκεια της θεραπείας κ.ο.κ. δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων

Efficacy and Safety of Subcutaneous Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents, Etanercept and Adalimumab, in Elderly Patients Affected by Psoriasis and Psoriatic Arthritis: An Observational Long-Term Study

- Αναδρομική μελέτη παρατήρησης (n=89)
- Στόχος: η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με ETN (n=61) και ADAL (n=28) σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) με ψωρίαση κατά πλάκας ($\pm$ PsA)
- Το INFL δεν συμπεριλήφθηκε στη μελέτη για πρακτικούς λόγους
- Διάρκεια θεραπείας («κριτήριο εισαγωγής»): ≥ 6 μήνες
- Η διάγνωση της PsA έγινε με τα κριτήρια CASPAR από Ρευματολόγο
- Τα δοσολογικά σχήματα ήταν τα εγκεκριμένα (ΠΧΠ) για την Pso και την PsA και για τους δύο παράγοντες
- Η παραμονή στη θεραπεία αποτελούσε δευτερεύον σημείο της μελέτης

Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά

■ Μέση ηλικία = 69,7 έτη (εύρος: 65-82 έτη)

Προσαρμογή από Esposito M, et al.

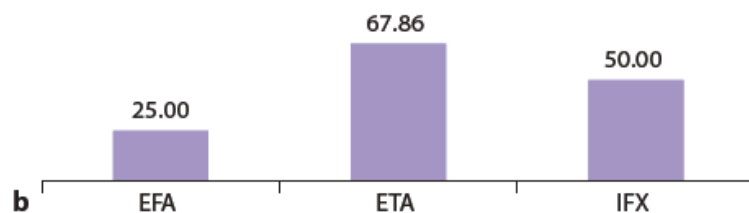
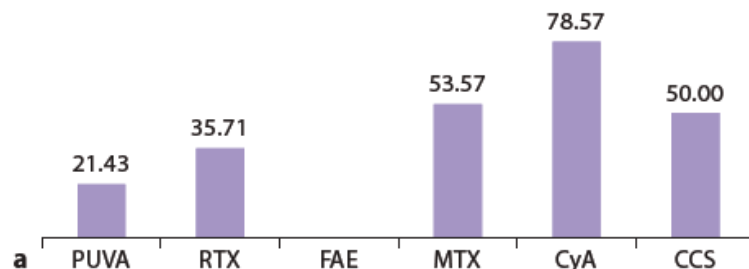
	Adalimumab	Etanercept
Patients	28	61
Males	16	33
Females	12	28
Mean age, years	69.25	69.95
Range	65–75	65–82
Disease duration, years	24.12	29.2
Range	4–51	3–64
Age at onset, years	44.54	40.44
Range	15–69	7–71
Mean PASI at BL	10.40	11.33
Range	0.4–23.8	0.4–68.3

Συγχορήγηση με κλασική συστηματική θεραπεία:

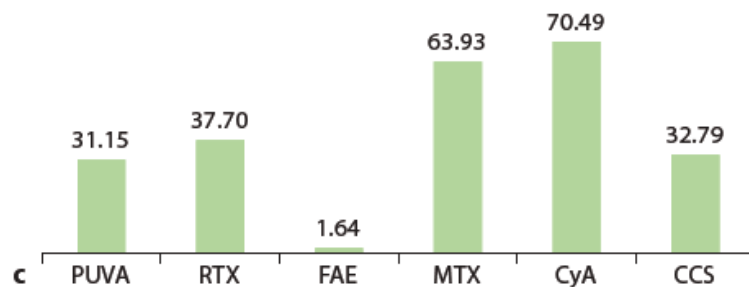
- 18% για ETN
- 14% για ADAL

Προηγούμενες θεραπείες

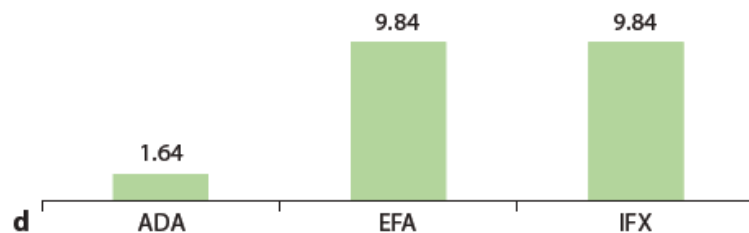
Προσαρμογή από Esposito M, et al.



ADAL



ETN



RTX: ρετινοειδή
FAE: εστέρες φουμαρικού οξέος
CyA: κυκλοσπορίνη
MTX: μεθοτρεξάτη
CCS: συστηματικά κορτικοστεροειδή
EFA: efalizumab
IFX: infliximab
CNFC: Chuck Norris Fan Club

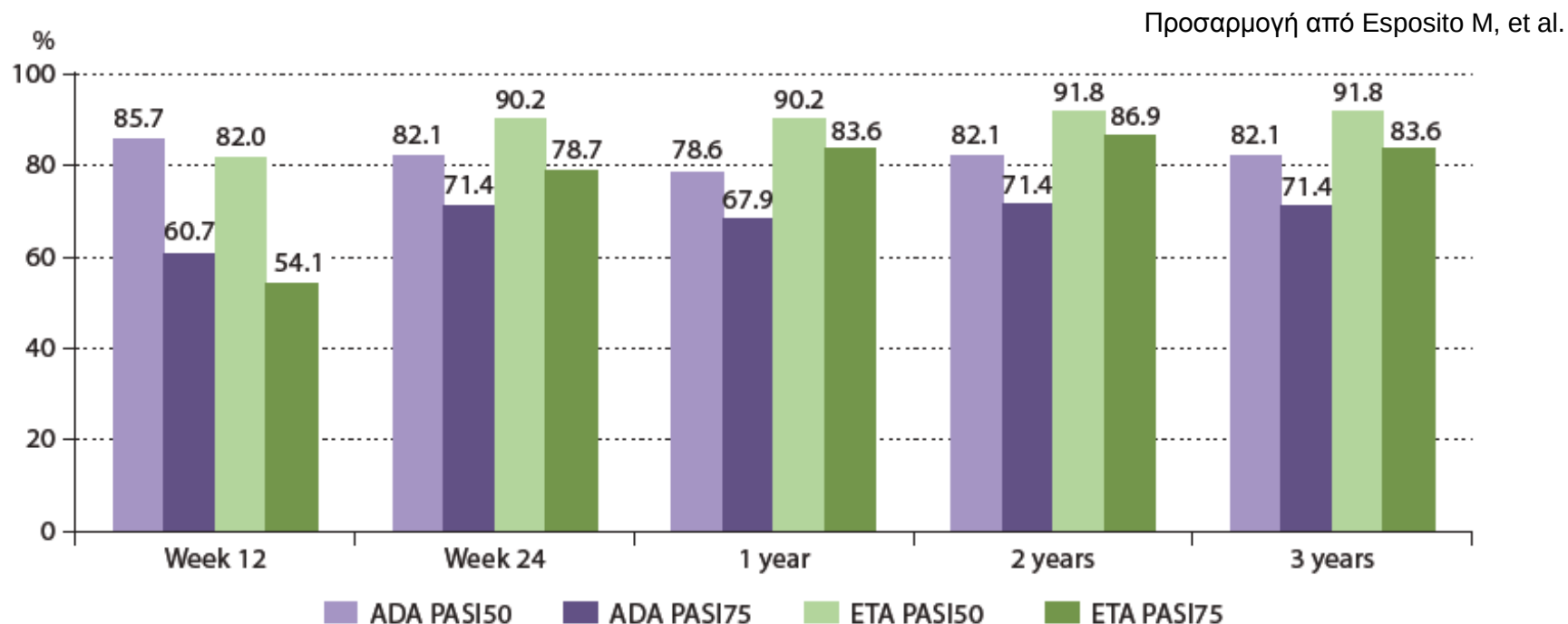
Συννοσηρότητες

- Το 75% των ασθενών είχε κάποια συννοσηρότητα
- Pso + PsA: το 70% των ασθενών

Comorbidity	Adalimumab	Etanercept	Total
Cardiovascular	19 (67.86)	30 (49.18)	49 (55.05)
Metabolic	10 (37.71)	21 (34.42)	31 (34.83)
Chronic renal insufficiency	0	7 (11.47)	7 (7.86)
Infectious	2 (7.14)	4 (6.56)	6 (6.74)
Chronic respiratory insufficiency	0	3 (4.92)	3 (3.37)
Others	3 (10.71)	3 (4.92)	6 (6.74)

Προσαρμογή από Esposito M, et al.

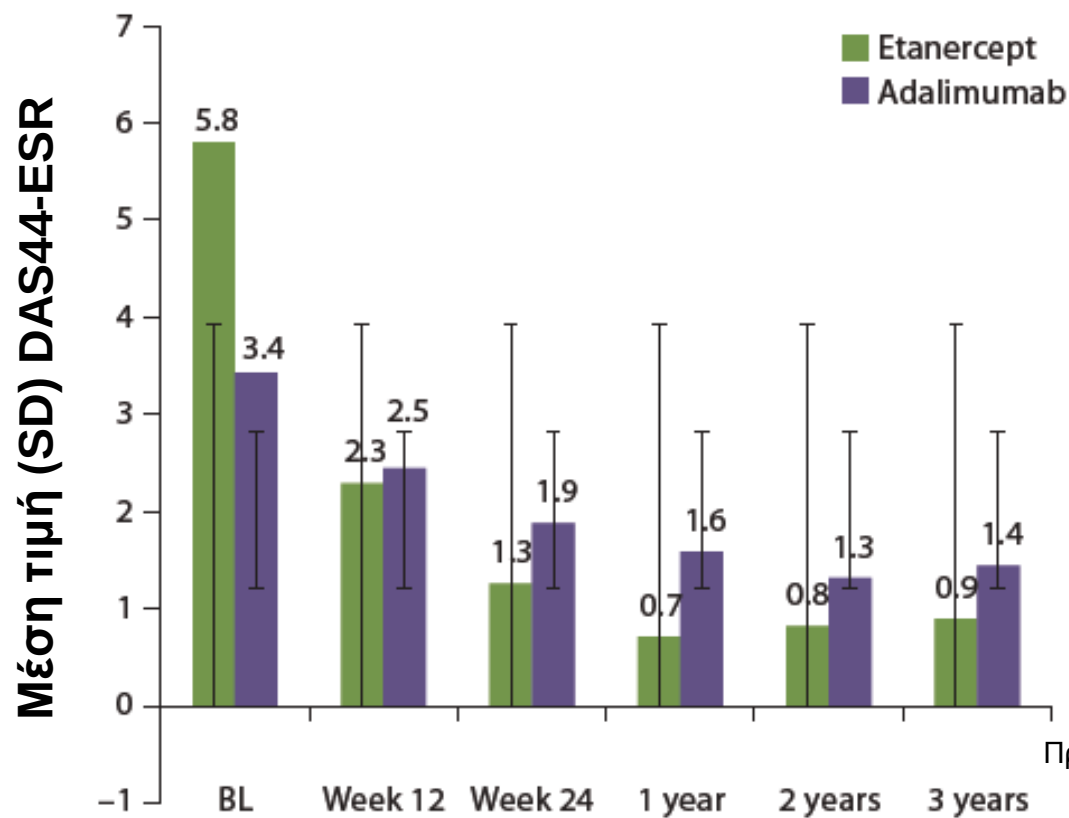
Αποτελεσματικότητα: ΔΡΑΣΙ 50* και ΔΡΑΣΙ 75*



*πρωτεύοντα τελικά σημεία

Η βελτίωση στη μέση τιμή PASI ως προς την έναρξη ήταν στατιστικά σημαντική σε όλες τις επισκέψεις της μελέτης ($p < 0,001$)

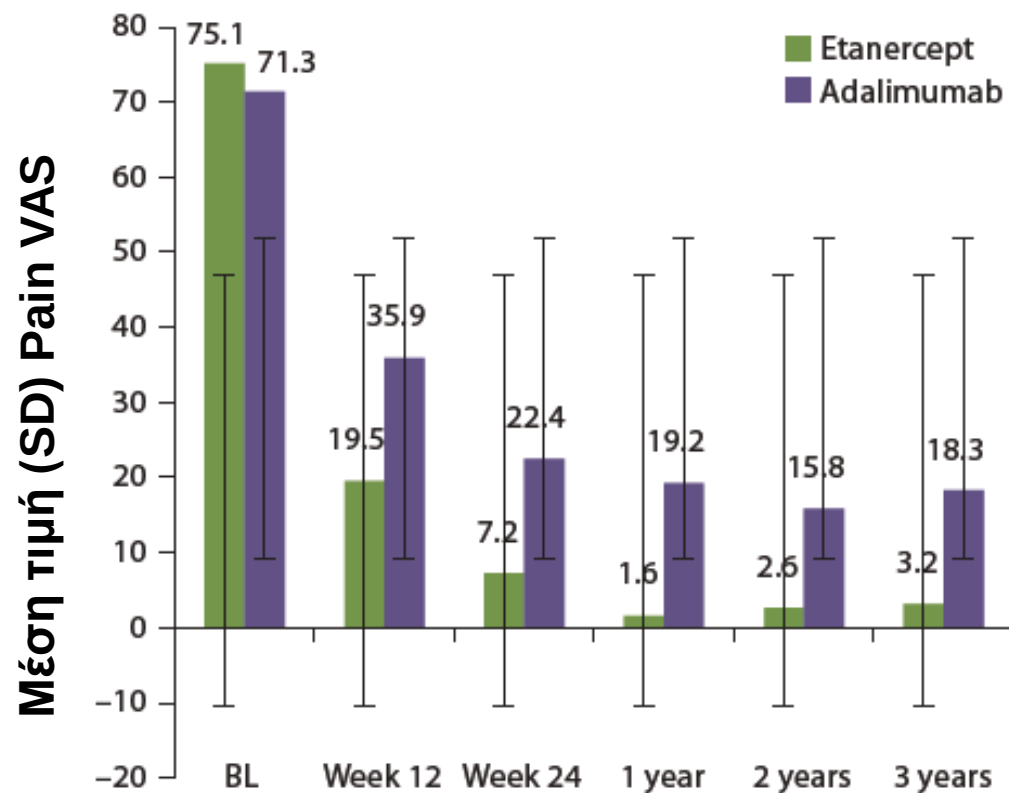
Αποτελεσματικότητα: DAS44-ESR*



Προσαρμογή από Esposito M, et al.

*Δευτερεύον τελικό σημείο στους ασθενείς με PsO + PsA

Αποτελεσματικότητα: Pain-VAS*



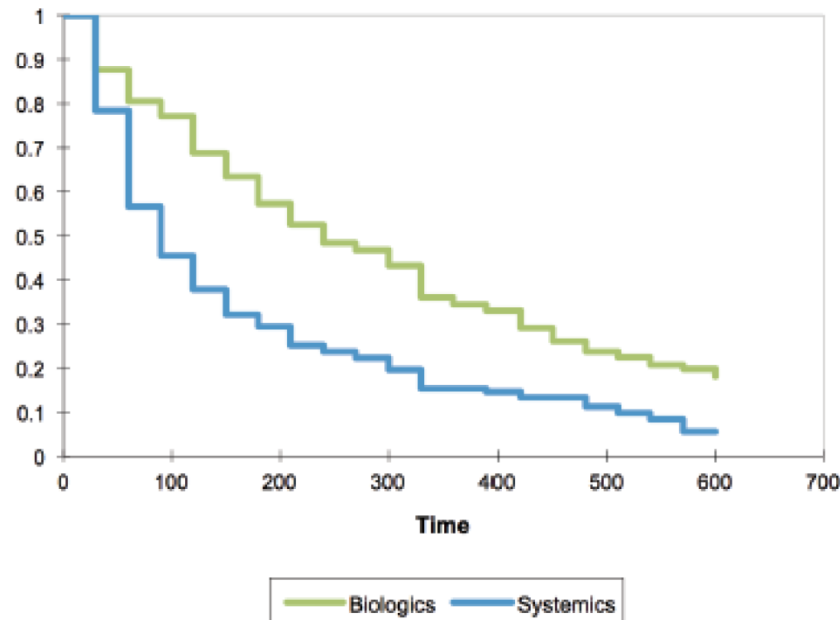
Προσαρμογή από Esposito M, et al.

*Δευτερεύον τελικό σημείο στους ασθενείς με PsO + PsA

Συζήτηση

- Αδύνατο σημείο της μελέτης είναι το μικρό δείγμα ασθενών και η σχετική αναλογία ασθενών στις δύο ομάδες ($ETN/ADAL \cong 1/2$)
- Η θεραπεία της ψωρίασης στους ηλικιωμένους ασθενείς αποτελεί πρόκληση εξαιτίας των διαφόρων αντενδείξεων και του υψηλότερου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. λόγω συννοσηροτήτων)
- Δεδομένης της επιμονής της νόσου και στην «τρίτη ηλικία», τα δεδομένα που αφορούν ειδικά αυτή την ομάδα ασθενών είναι χρήσιμα (οι υπάρχουσες μελέτες δε διαχωρίζουν αυτό τον πληθυσμό)
- Η εξαγωγή συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων στο ηλικιωμένους με βάση τα δεδομένα από πληθυσμούς με νεότερους ή μεικτούς πληθυσμούς δεν είναι πάντοτε εφικτή
- Βάσει SPC, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν ETN ή ADAL
- Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι το ETN και το ADAL είναι αποτελεσματικές θεραπείες με προφίλ ασφάλειας που δε διαφέρει από εκείνο των θεραπειών αυτών στους νεότερους ασθενείς

A Comparison of Psoriasis Drug Failure Rates and Reasons for Discontinuation in Biologics vs Conventional Systemic Therapies



- Οι βιολογικοί παράγοντες συνδέθηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα παραμονής στη θεραπεία έναντι των κλασικών συστηματικών θεραπειών
- Οι βιολογικοί παράγοντες ήταν πιο πιθανό να διακοπούν λόγω απώλειας αποτελεσματικότητας ενώ οι κλασικές συστηματικές θεραπείες λόγω ΑΕ

Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab

M. Talamonti,¹ E. Botti,¹ M. Galluzzo,¹ M. Teoli,¹ G. Spallone,¹ M. Bavetta,¹ S. Chimenti¹ and A. Costanzo²

¹Department of Dermatology, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy

²Dermatology Unit, NESMOS Department, Sapienza University of Rome, Via di Grottarossa 1037 00187, Rome, Italy

✚ 51 ασθενείς

✚ Μελετήθηκαν:

HLA-CW6

TNFAIP3 rs610604 πολυμορφισμοί

LCE3B/3C

Table 1 Patients demographic and disease parameters at baseline

Parameter	Value
Male/female (n)	37/14
Age ^a	46.1 ± 12 (21–77)
Age on disease onset ^a	22.5 ± 11.3 (1–59)
Duration of psoriasis ^a	23.6 ± 12.1 (4–63)
PASI at baseline ^a	15.8 ± 6.7 (8–37.9)

^amean ± SD (range), years. PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

Table 2 Demographic data for each genotype at baseline

	Cw6POS	Cw6NEG	LCE3B-C			TNFAIP3		
			Homo	Del	Het	T	G	Het
Patients (n)	28	23	5	21	25	23	7	21
Male/female (n)	18/10	19/4	4/1	18/3	15/10	15/8	4/3	18/3
Age ^a	46.7 ± 10 (21–66)	48.7 ± 12.4 (31–77)	42.4 ± 9.8 (31–55)	44.7 ± 11 (23–62)	48.6 ± 13.1 (21–77)	44 ± 13.4 (21–74)	47.8 ± 16.2 (31–77)	48.4 ± 9.8 (30–62)
Age on disease onset ^a	20.5 ± 10.6 (1–42)	26.2 ± 13 (8–57)	19.5 ± 7.4 (13–30)	26.7 ± 12.2 (11–57)	20.6 ± 11.1 (1–48)	18.6 ± 8.7 (1–44)	23.8 ± 11.7 (7–39)	27.4 ± 13.3 (8–57)
Duration of psoriasis ^a	26 ± 11 (7–44)	22.7 ± 13 (5–63)	21.5 ± 5.2 (15–27)	17.9 ± 9.3 (4–37)	28.2 ± 12.8 (11–63)	25.5 ± 12.6 (4–63)	23.8 ± 14.6 (11–51)	21.4 ± 11 (5–42)
PASI at baseline ^b	14.6 ± 6.4 (8–32)	16.7 ± 7.1 (8–38)	15.2 ± 5.2 (12.3–17.5)	15.6 ± 8.2 (15–57)	15.9 ± 5.9 (8.4–28.4)	18.2 ± 8 (8–38)	15.6 ± 5.5 (8.9–25.8)	13.3 ± 4.6 (8–22.7)

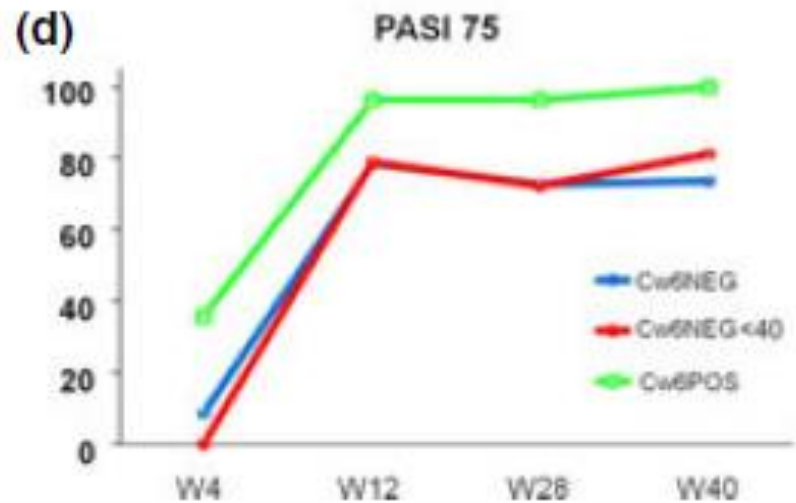
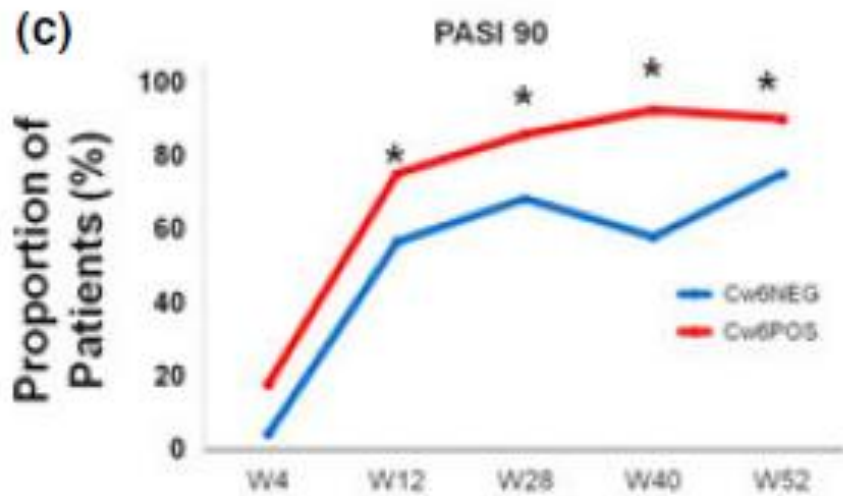
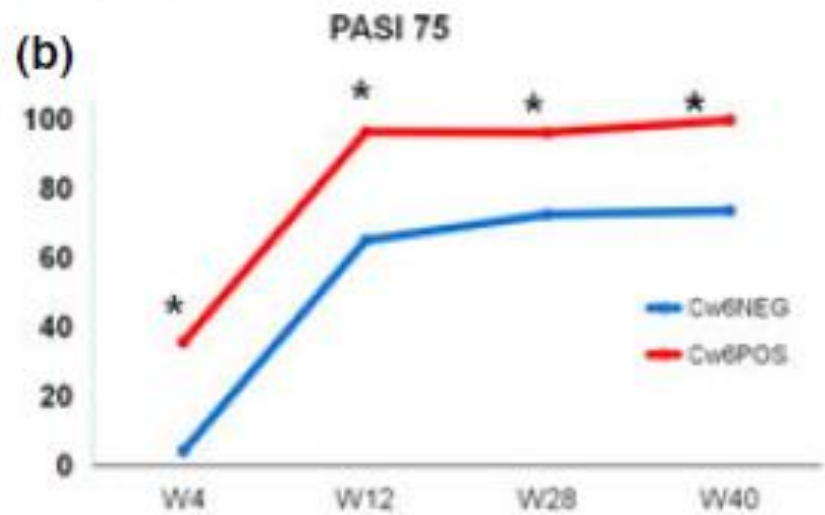
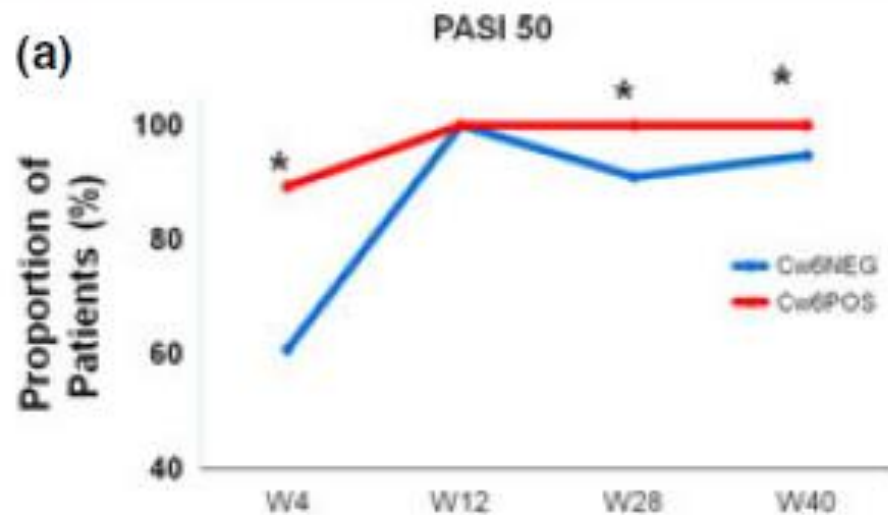
^amean ± SD (range), years; ^bmean ± SD (range). PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

Table 3 Logistic regression considering Cw6 status, sex, PASI at baseline, age, age on disease onset and duration of psoriasis was performed with STATA software

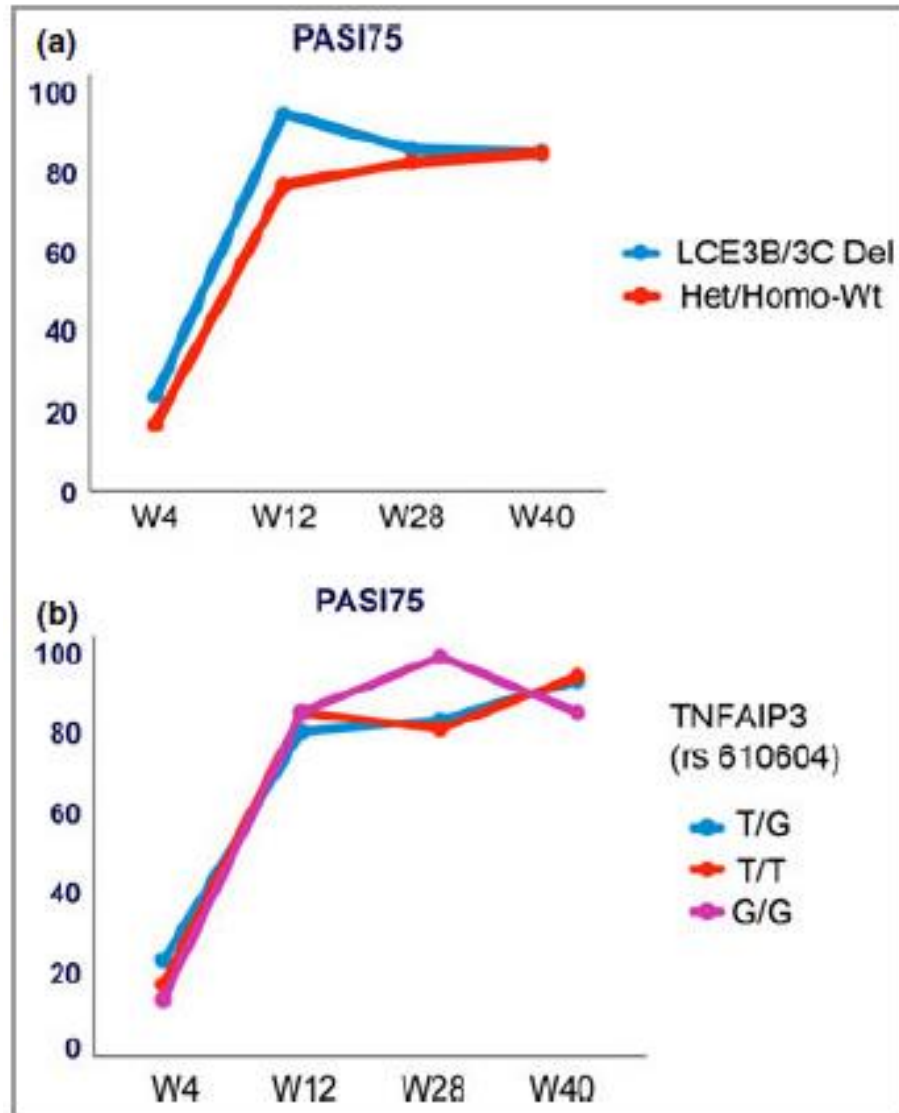
Cw6	Odds ratio	Std. Err.	z	P > [z]	95% CI
Sex	0.5201998	0.3862844	−0.88	0.379	0.1213652–2.2297
PASI at baseline	0.9530154	0.0460159	−1.00	0.319	0.866962–1.04761
Age	1.139714	0.7727304	0.19	0.847	0.3017713–4.304411
Age on disease onset	0.8242711	0.5556674	−0.29	0.774	0.2199115–3.089528
Duration of psoriasis	0.8596537	0.577372	−0.23	0.822	0.2304774–3.206408

CI, confidence interval; PASI, Psoriasis Area and Severity Index. Log likelihood = −31.666019; Number of obs = 51; LR chi2(5) = 6.88; Prob > chi2 = 0.2299; Pseudo R2 = 0.0980.

HLA-CW6



TNFAIP3/ LCE3B/3C



***TNF- α* Gene Polymorphisms: Association with Disease Susceptibility and Response to Anti-TNF- α Treatment in Psoriatic Arthritis**

Giuseppe Murdaca¹, Rossella Gullì², Francesca Spanò¹, Francesca Lantieri³, Martina Burlando⁴, Aurora Parodi⁴, Paola Mandich² and Francesco Puppo¹

The tumor necrosis factor- α (*TNF- α*) gene has been proposed as a major candidate gene in psoriatic arthritis (PsA). *TNF- α* is a therapeutic target for patients responding poorly to conventional treatments. We investigated the role of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) at positions -238, -308, and +489 of the *TNF- α* gene in the genetic susceptibility to PsA, in the severity of the disease, and, finally, in the response to *TNF- α* inhibitors (adalimumab, etanercept, or infliximab). Fifty-seven Caucasian PsA patients and 155 healthy matched controls were studied. The SNP +489 variant allele A was significantly associated with PsA susceptibility ($P = 0.0136$) and severity of clinical (Psoriasis Area and Severity Index score, American College of Rheumatology criteria, Disease Activity Score 28, and Disability Index Health Assessment Questionnaire) and laboratory (C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate) parameters (P -values ranging from 0.016 to 2.908×10^{-12}). The difference in severity was accounted for by the differences between the AA and GA genotypes with respect to the GG genotype. The SNP +489A allele shows a trend of association with the response to PsA treatment with etanercept. These findings suggest a role of the SNP +489A allele in the susceptibility and severity of PsA.

Journal of Investigative Dermatology (2014) 134, 2503–2509; doi:10.1038/jid.2014.123; published online 3 April 2014

Στόχοι της μελέτης

- Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 57 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και 155 υγιή άτομα ως ομάδα ελέγχου.
- Διερευνήθηκε ο ρόλος των πολυμορφισμών μονών νουκλεοτιδίων (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) στις θέσεις -238, -308, +489 του γονιδίου TNF-α ως προς
 - Την προδιάθεση ανάπτυξης ψωριασικής αρθρίτιδας
 - Την βαρύτητα της νόσου
 - Την ανταπόκριση στις θεραπείες με anti-TNFα παράγοντες (adalimumab, etanercept, Infliximab)

Αποτελέσματα

- Ο SNP +489 A μπορεί να επηρεάσει την προδιάθεση ανάπτυξης ψωριασικής αρθρίτιδας καθώς και την βαρύτητα της νόσου.
- Ο SNP +489 G μοιάζει να προάγει την ανταπόκριση στο etanercept.
- Ο SNP +489 A μοιάζει να προάγει την ανταπόκριση στο adalimumab.

Table 5. SNP +489 genotype counts and frequencies among responder and non-responder patients treated with TNF- α inhibitors

SNP +489 genotype	Etanercept		Infliximab		Adalimumab	
	R, N (%)	NR, N (%)	R, N (%)	NR, N (%)	R, N (%)	NR, N (%)
AA	0 (0)	3 (27)	0 (0)	3 (15)	5 (38)	0 (0)
GA	10 (38)	3 (27)	3 (30)	6 (30)	4 (31)	2 (6.7)
GG	16 (62)	5 (46)	7 (70)	11 (55)	4 (31)	1 (3.3)
Total	26	11	10	20	13	3

Abbreviations: NR, non-responding; R, responding; SNP, single-nucleotide polymorphism; TNF, tumor necrosis factor.

REVIEW ARTICLE

Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies

J.-M. Carrascosa,^{1,*} M.B.A. van Doorn,² M. Lahfa,³ F.O. Nestle,⁴ D. Jullien,^{5,6} J.C. Prinz⁷

¹Department of Dermatology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

²Department of Dermatology, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

³Department of Dermatology, Hôpital Larrey, Toulouse, France

⁴St. John's Institute of Dermatology, King's College London School of Medicine, London, UK

⁵Faculty of medicine, University of Lyon, Lyon, France

⁶Department of Dermatology, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

⁷Clinic for Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

*Correspondence: J.-M. Carrascosa. E-mail: jmcarrascosa@hotmail.com

ADAs στην ψωρίαση

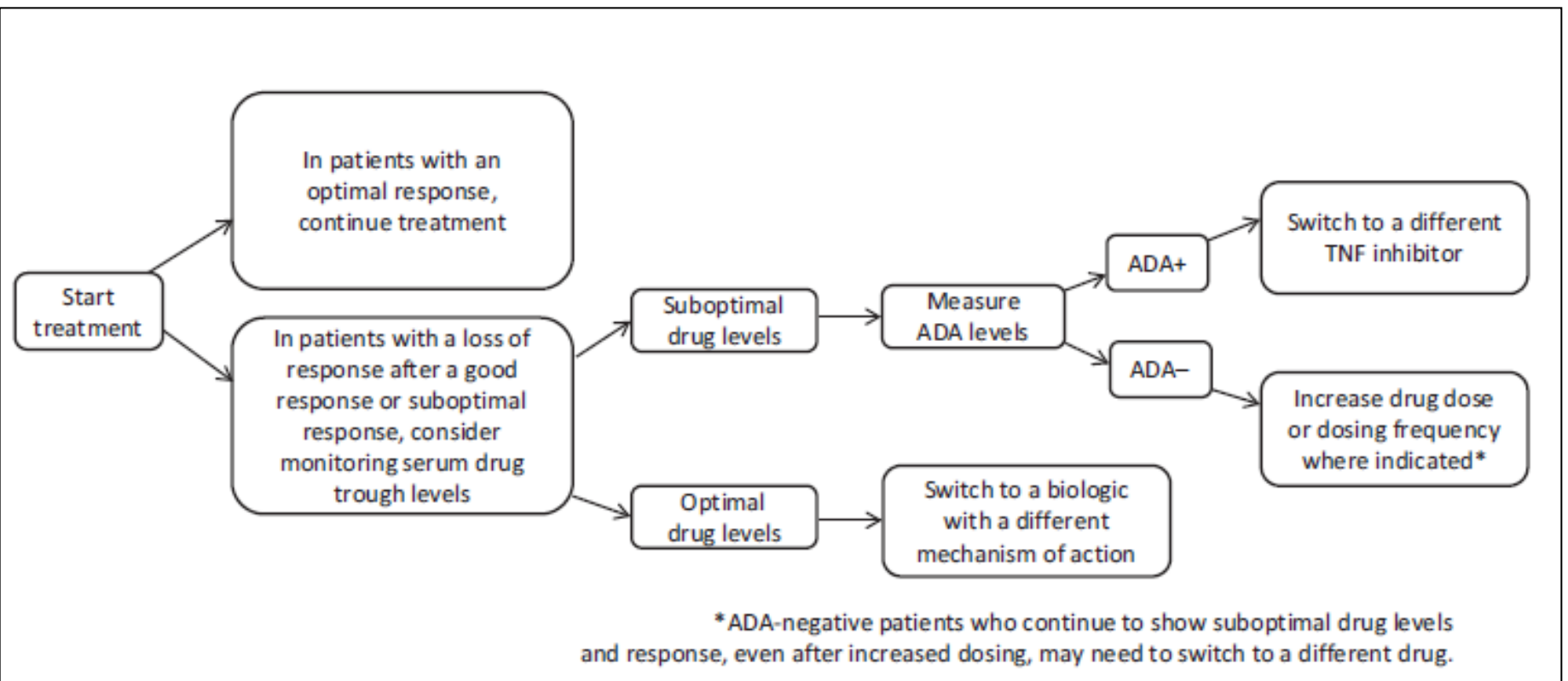
Table 1 Summary of available data on ADAs in psoriasis*

Biological drug	Molecule	No of studies	No of patients	ADA (%)	Association of ADA with:	
					Clinical response	Adverse events
Adalimumab ³⁰⁻³⁴	Humanized MAb	4	1194	6-46	Yes	No
Brodalumab ⁴²	Humanized MAb	1	160	5.0-9.8	-	-
Certolizumab pegol ⁴¹	PEGylated Fab fragment of humanized MAb	1	188	4-25	No	-
Etanercept ^{15,35-37}	Fusion protein	4	2138	1.1-18.3	No	No
Golimumab ⁴⁵	Humanized MAb	1	405	5.4	-	-
Infliximab ^{26-29,34}	Chimeric MAb	5	675	19.5-51.5	Yes	Yes
Secukinumab ^{43,44}	Fully human MAb	2	413	0	-	-
Ustekinumab ³⁸⁻⁴⁰	Fully human MAb	3	2328	3.8-5.1	Yes	No

*Integrated analysis of 14 clinical trials.

ADA, antidrug antibody; MAb, monoclonal antibody.

Προτεινόμενος αλγόριθμος



ORIGINAL ARTICLE

Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry

J.M. Carrascosa,^{1,*} M. Vilavella,¹ I. Garcia-Doval,² G. Carretero,³ F. Vanaclocha,⁴ E. Daudén,⁵ F.J. Gómez-García,⁶ E. Herrera-Ceballos,⁷ P. De la Cueva Dobao,⁸ I. Belinchón,⁹ J.L. Sánchez-Carazo,¹⁰ M. Alsina,¹¹ J.L. López-Esteban,¹² M. Ferrán,¹³ F. Peral,¹⁴ R. Torrado,³ R. Rivera,⁴ R. Jiménez-Puya,⁶ M.V. Mendiola,⁷ C. Ferrándiz,¹ and the BIOBADADERM Study Group

¹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

²Research Unit, Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología [Spanish Academy of Dermatology and Venereology Foundation], Madrid

³Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

⁵Hospital Universitario la Princesa, Madrid

⁶Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

⁷Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

⁸Hospital Infanta Leonor, Madrid

⁹Hospital General Universitario de Alicante, Alicante

¹⁰Hospital General Universitario de Valencia, Valencia

¹¹Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona

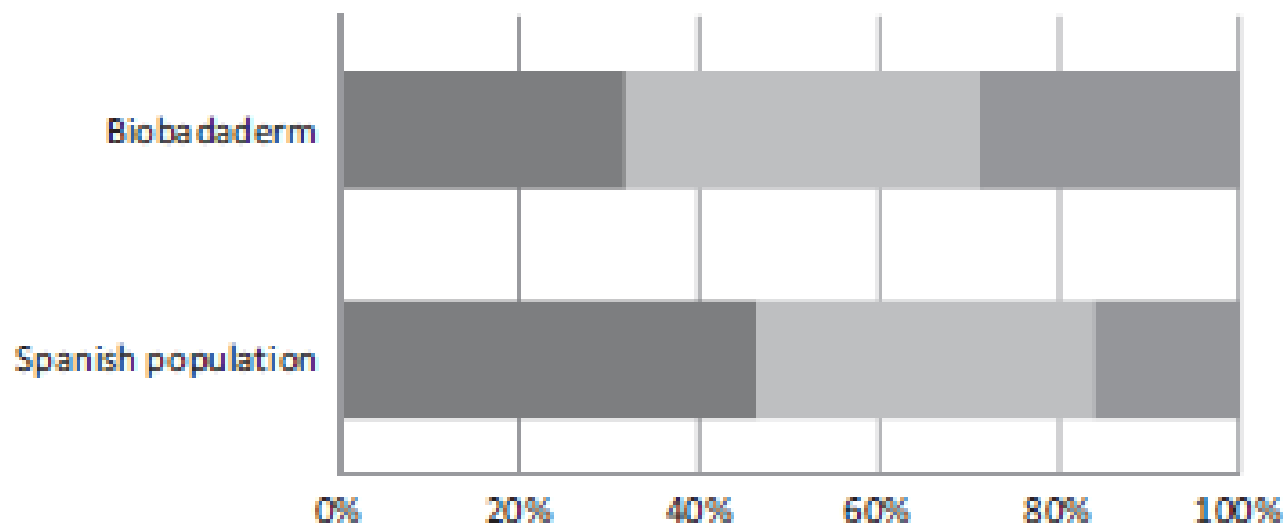
¹²Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Madrid

¹³Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona

¹⁴Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla Spain

*Correspondence: J.M. Carrascosa. E-mail: jmcarrascosa@hotmail.com

Χαρακτηριστικά ασθενών



	Spanish population	Biobadaderm
■ Normal	16347600	369
■ Overweight	13282300	459
■ Obesity	5645700	334

Διακοπή της θεραπείας λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας

Category	Number of treatment cycles	Withdrawals due to lack of effectiveness	Patient-years	Rate of withdrawals due to lack of effectiveness		Survival of the drug up to lack of effectiveness	
				Incidence rate (1000 person-years)	RR associated with a 5-unit increase in BMI (95% CI)	Log-Rank Test of differences in survival (P value)	Log-Rank Test for trend associated with ordered BMI group (P value)
Biologics							
All patients with biologic therapy	626	180	987	182			
Normal weight	202	56	343	163	1.14 (0.99-1.31)*	0.03*	0.04*
Over-weight	239	59	383	154			
Obese	185	65	261	249			
Classic systemic drugs							
All patients with classic systemic therapy	536	86	674	128			
Normal weight	167	23	206	111	0.99 (0.90-1.39)	0.30	0.14
Overweight	220	34	280	121			
Obese	149	29	187	154			
*Stratified by drug							

Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Category	Number of treatment cycles	Withdrawals due to adverse events	Patient-years	Rate of withdrawals due to adverse events		Drug survival up to adverse events	
				Rate (per 1000 person-years)	RR associated with 5-unit increase in BMI (95%CI)	Log-Rank test of differences in survival (P value)	Log-Rank Test for trend associated with ordered BMI group (P value)
Biologics							
All patients on biologic therapy	626	53	987	54			
Normal weight	202	12	343	35	1.41(1.09-1.81)*	0.05*	0.018*
Overweight	239	20	383	52			
Obese	185	21	261	80			
Classic systemic therapy							
All patients with classic systemic therapy	536	71	674	105			
Normal weight	167	18	206	87	1.12 (0.88-1.43)	0.45	0.57
Overweight	220	34	280	121			
Obese	149	19	187	101			

*Stratified by drug

Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus

U. Mrowietz · K. Kragballe · K. Reich · P. Spuls · C. E. M. Griffiths · A. Nast · J. Franke · C. Antoniou · P. Arenberger · F. Balieva · M. Bylaite · O. Correia · E. Daudén · P. Gisondi · L. Iversen · L. Kemény · M. Lahfa · T. Nijsten · T. Rantanen · A. Reich · T. Rosenbach · S. Segaert · C. Smith · T. Talme · B. Volc-Platzer · N. Yawalkar

Received: 20 August 2010 / Revised: 23 August 2010 / Accepted: 26 August 2010
© Springer-Verlag 2010

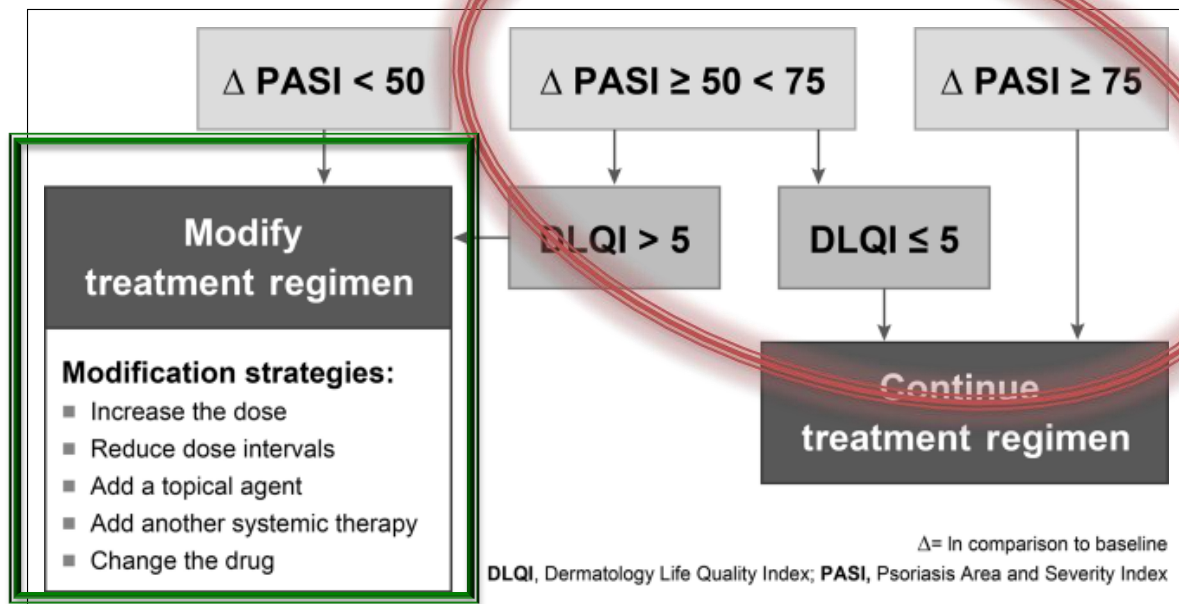
Abstract Patients with moderate to severe psoriasis are often undertreated. To solve this problem, a European consensus programme was performed. The aim of the study was to define treatment goals for moderate to severe plaque psoriasis with special regard to patient care. An expert committee was formed. A consecutive Delphi procedure was used. The committee members, dermatologists from different European countries, participated in face-to-face discussion and a round Delphi process. Seven treatment goals were defined:

- involvement of visible areas,
- involvement of major parts of the scalp,
- involvement of genitals,
- involvement of palms and/or soles,
- onycholysis or onychodystrophy of at least two fingernails,
- pruritus leading to scratching and
- presence of single recalcitrant plaques.

The sequence of authors among the expert committee and among the members of the Delphi process is in alphabetical order.

Ανάγκη για πρακτικές συστάσεις της κλινικής διαχείρισης των ασθενών

Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis:
a European consensus



ORIGINAL ARTICLE

A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis

U. Mrowietz,^{1,*} E.M.G.J. de Jong,² K. Kragballe,³ R. Langley,⁴ A. Nast,⁵ L. Puig,⁶ K. Reich,⁷ J. Schmitt,⁸ R. B. Warren⁹

¹Department of Dermatology, Psoriasis-Center, University Medical Center, Schleswig-Holstein (Campus Kiel) Kiel, Germany

²Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

³Department of Dermatology, Århus University Hospital, Århus, Denmark

⁴Division of Dermatology, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada

⁵Division of Evidence Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁶Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁷Dermatologikum Hamburg, Hamburg

⁸Centre for evidence-based healthcare, Technische Universität, Dresden, Germany

⁹Dermatology Centre, Manchester Academic Health Sciences Centre, Salford Royal Foundation Trust, the University of Manchester Manchester, UK

*Correspondence: U. Mrowietz. E-mail: umrowietz@dermatology.uni-kiel.de

As there is limited information on systemic and biological treatment optimization and transitioning in routine clinical practice, this study aimed to provide practical guidance on treatment optimization and transitioning for moderate-to-severe plaque psoriasis.

Ανάγκη για πρακτικές συστάσεις της κλινικής διαχείρισης των ασθενών

A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis

Βασικά θέματα:

- ✦ Βελτίωση στη διαχείριση των ασθενών υπό κλασική ή βιολογική συστηματική θεραπεία
- ✦ Μετάβαση από κλασική συστηματική θεραπεία σε βιολογικό παράγοντα
- ✦ Μετάβαση από ένα βιολογικό παράγοντα σε έναν άλλο

Consensus

- ✦ Σύσταση για χρήση κυκλοσπορίνης και MTX.
- ✦ Μετάβαση από μία παραδοσιακή σε μια βιολογική θεραπεία μπορεί να γίνει:
 1. Απευθείας ή με επικάλυψη (έλλειψη αποτελεσματικότητας)
 2. Με θεραπευτικό διάλειμμα (ασφάλεια)
- ✦ Η συνδυαστική θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική.
- ✦ Σύσταση για συνεχή θεραπεία όσον αφορά τους βιολογικούς παράγοντες.

Πώς θα μπορούσε να επιτευχθεί μια καλύτερη συμμόρφωση;



- ✚ *Ακρόαση – Επιθυμίες*
- ✚ *Εμπιστοσύνη*
- ✚ *Σαφείς πληροφορίες (γραπτές)– ρεαλιστικούς στόχους*
- ✚ *Εξατομικευμένη θεραπεία –*
(εξάντληση θεραπευτικών δυνατοτήτων ενός φαρμάκου, σύσταση για απώλεια βάρους κλπ)
- ✚ *Ενημέρωση για τις **επιπτώσεις** της μη-προσήλωσης στην θεραπευτική αγωγή*
- ✚ *Να είναι **υπεύθυνοι** για τη θεραπεία τους*

Αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και συμμόρφωση των ασθενών

Προϋποθέσεις:

- ☐ σωστή λήψη της θεραπείας και τήρηση ορισμένων βασικών κανόνων.
- ☐ Αρμονική συνεργασία μεταξύ ασθενούς και θεράποντος ιατρού για την επίτευξη των καλύτερων θεραπευτικών αποτελεσμάτων.







Ευχαριστώ !

