

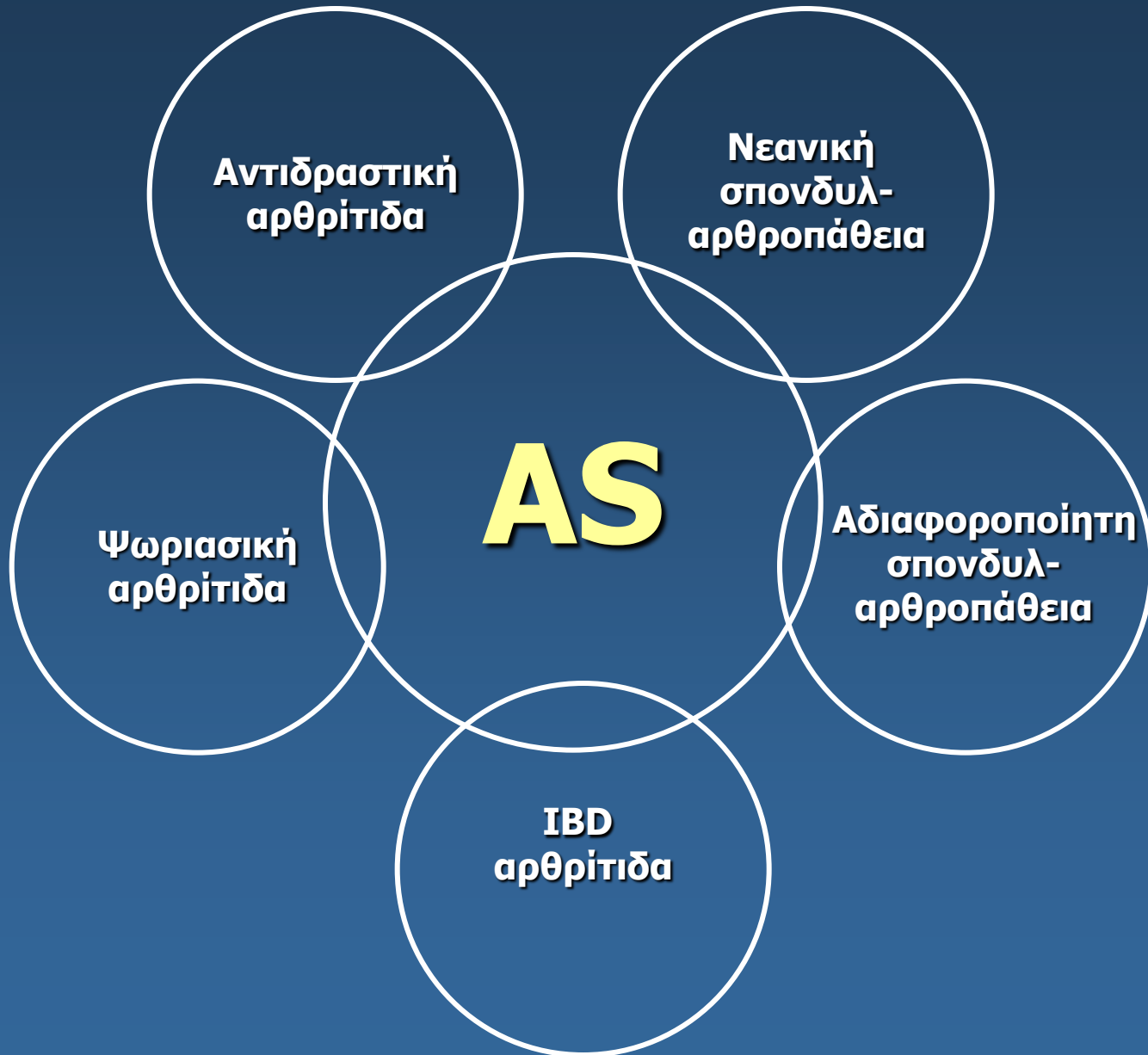
**Η θέση των DMARD's και των συνδυαστικών
θεραπειών στην αντιμετώπιση της Ψωρίασης
και της Ψωριασικής αρθρίτιδας**

Αθανάσιος Ν. Γεωργιάδης

Ρευματολόγος

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Οικογένεια σπονδυλοαρθροπαθειών



Συσχέτιση με το HLA-B27

Νόσος	Συσχέτιση
Ankylosing Spondylitis	>90%
Reiter's Syndrome	80%
Reactive Arthritis	85%
Inflammatory Bowel Disease	50%
Psoriatic Arthritis	
With Spondylitis	50%
With Peripheral Arthritis	15%
Whipple's Disease	30%

Η ψωρίαση & η ψωριασική αρθρίτιδα σχετίζονται με γενετικούς & περιβαλλοντικούς παράγοντες

- Ισχυρότερη συσχέτιση υφίσταται με το γονίδιο HLA-Cw*06, ενώ έχει αναφερθεί συσχέτιση και με άλλα γονίδια, όπως τα IL12B & IL23R
- Στους εμπλεκόμενους περιβαλλοντικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται:
 - στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα
 - Μεταβολή της ψυχικής ισορροπίας
 - ↓ υγρασία
 - φάρμακα
 - λοίμωξη με HIV
 - τραυματισμός
 - κάπνισμα
 - παχυσαρκία

Ψωρίαση – Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

- **Ψωρίαση:** χρόνια φλεγμονώδης δερματική νόσος που προσβάλλει 1-3% των Καυκάσιων
- **ΨΑ:** χρόνια φλεγμονώδης νόσος που σχετίζεται με ψωρίαση και προσβάλλει 7-42% των ασθενών με ψωρίαση

Η συχνότητα της ψωριασικής αρθρίτιδας παρουσιάζει αυξητική τάση

Επίπτωση: 9,8/100000 στον ενήλικο πληθυσμό (ΗΠΑ)

Επιπολασμός: 158/100000, ♂ > ♀ (ΗΠΑ)

Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός είναι 0,17-0,35% των ενηλίκων (11% των ψωριασικών ασθενών)

Gabriel SE & Michaud K. Arthritis Res Ther. 2009;11(3):229

Andrianakos A et al. J Rheumatol. 2003 Jul;30(7):1589-601

Anagnostopoulos I et al. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:98

Rigopoulos D et al. Eur J Dermatol 2010;20(2):189-195

Η σχέση μεταξύ ψωρίασης και αρθρίτιδας είναι γνωστή ήδη από τον 19ο αιώνα

Πρόκειται για *φλεγμονώδη αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ψωρίαση*, με αρκετές ομοιότητες με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά συνήθως αρνητική για ρευματοειδή παράγοντα

Χαρακτηρίζεται από υμενίτιδα, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα & σπονδυλίτιδα

Το 15% των ασθενών εμφανίζει αρθρίτιδα *πριν* και το 20% πολλά έτη *μετά* την έναρξη των δερματικών εκδηλώσεων της νόσου

Πρωταρχικής σημασίας η συνεργασία δερματολόγου – ρευματολόγου

Μορφές της ΨΑ

- Μονοαρθρίτιδα ή ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα με δακτυλίτιδα
 - Συχνή μορφή
 - Μεγάλες αρθρώσεις (γόνατο)
 - 1 ή 2 μεσοφαλαγγικές
 - Δακτυλίτιδα
- Συμμετρική πολυαρθρίτιδα (RA like)
- Κλασική ΨΑ (άπω φαλαγγικές των χεριών και των ποδιών)
 - Η προσβολή των DIP σχεδόν πάντα συνοδεύεται με προσβολή των νυχιών
- Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα με ή χωρίς προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων
 - Ασυμπτωματική ιερολαγονίτιδα (ασύμμετρη)
- Ακρωτηριαστική αρθρίτιδα (Arthritis mutilans)

Πρόγνωση ΨΑ



- 40-57% των ασθενών παρουσιάζουν καταστροφική αρθρίτιδα
- 17% των ασθενών παρουσιάζουν ≥ 5 παραμορφωμένες αρθρώσεις
- 11-19% παρουσιάζουν ανικανότητα
- Αυξημένη θνησιμότητα συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό

Κριτήρια για σπονδυλοαρθροπάθεια της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης των Σπονδυλοαρθροπαθειών

Φλεγμονώδης πόνος σπονδυλικής στήλης

ή

Υμενίτιδα (ασύμμετρη ή κυρίως στα κάτω άκρα)

+ 1 ή > από τα παρακάτω:

- Θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Ψωρίαση
- Φλεγμονώδης νόσος εντέρου
- Πόνος στους γλουτούς εναλλασσόμενος
- Ενθεσοπάθεια
- Ιερολαγονίτιδα

Κριτήρια ταξινόμησης CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, Taylor et al. 2006)

Φλεγμονώδης νόσος σε αρθρώσεις, σπονδυλική στήλη ή ενθέσεις

Ψωριασική αρθρίτιδα

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 54, No. 8, August 2006, pp 2665-2671
DOI 10.1002/art.23772
© 2006, American College of Rheumatology

Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

Development of New Criteria From a Large International Study

William Taylor,¹ Dafna Gladman,² Philip Helliwell,³ Antonio Marchesoni,⁴ Philip Mease,⁵ Herman Mielants,⁶ and the CASPAR Study Group

Objective. To compare the accuracy of existing classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) and to construct new criteria from observed data.

Methods. Data were collected prospectively from consecutive clinic attendees with PsA and other inflammatory arthropathies. Subjects were classified by each of 7 criteria. Sensitivity and specificity were compared using conditional logistic regression analysis. Latent class analysis was used to calculate criteria accuracy in order to confirm the validity of clinical diagnosis as the gold standard definition of "case"-ness. Classification and Regression Trees methodology and logistic regression were used to identify items for new criteria, which were then constructed using a receiver operating characteristic curve.

Results. Data were collected on 588 cases and 536

controls with rheumatoid arthritis (n = 384), ankylosing spondylitis (n = 72), undifferentiated arthritis (n = 38), connective tissue disorders (n = 14), and other diseases (n = 28). The specificity of each set of criteria was high. The sensitivity of the Vasey and Espinoza method (0.97) was similar to that of the method of McGonagle et al (0.98) and greater than that of the methods of Bennett (0.44), Moll and Wright (0.91), the European Spondylarthropathy Study Group (0.74), and Gladman et al (0.91). The CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) criteria consisted of established inflammatory articular disease with at least 3 points from the following features: current psoriasis (assigned a score of 2; all other features were assigned a score of 1), a history of psoriasis (unless current psoriasis was present), a family history of psoriasis (unless current psoriasis was present or there was a history of psoriasis), dactylitis, juxtaarticular new bone formation, rheumatoid factor negativity, and nail dystrophy. These criteria were more specific (0.987 versus 0.960) but less sensitive (0.914 versus 0.972) than those of Vasey and Espinoza.

Conclusion. The CASPAR criteria are simple and highly specific but less sensitive than the Vasey and Espinoza criteria.

Despite the recognition that psoriatic arthritis (PsA) is a distinct disease, clinical and basic research into this disorder is often confounded by the absence of a widely agreed-upon or validated case definition (1). Several classification criteria have been proposed and used in the literature, but it is unclear which of these best represent "true" PsA (2,3). These include criteria proposed by Moll and Wright (4), Bennett (5), Gladman et al (6), Vasey and Espinoza (7), the European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (8), McGonagle et al (9), and Fournie et al (10). The operational definitions

Supported by the European League Against Rheumatism, Burnley District NHS Trust (UK), Groote Schuur Hospital (Cape Town, South Africa), Department of Medical Sciences, University Hospital (Uppsala, Sweden), the Krenbil Foundation (Toronto, Ontario, Canada), St. Vincent's University Hospital Radiology Department (Dublin, Ireland), Inkei Albert Lathazi Central Hospital (Durban, South Africa), El Aynedi Hospital (Rabat-Salé, Morocco), the National Psoriasis Foundation (US), The Foundation for Scientific Research of the Belgian Society of Rheumatology, and Arthritis New Zealand.

¹William Taylor, MBChB: University of Otago, Wellington, New Zealand; ²Dafna Gladman, MD: University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ³Philip Helliwell, MD: University of Leeds, Leeds, UK; ⁴Antonio Marchesoni, MD: University of Milan, Milan, Italy; ⁵Philip Mease, MD: Seattle Rheumatology Associates, Seattle, Washington; ⁶Herman Mielants, MD: University of Ghent, Ghent, Belgium. Dr. Gladman has received consulting fees or honoraria (less than \$10,000 each) from Abbott, Amgen, Centocor, Schering, and Wyeth.

Address correspondence and reprint requests to William Taylor, MBChB, Department of Medicine, Wellington School of Medicine and Health Sciences, University of Otago, PO Box 7343, Wellington 6199, New Zealand. E-mail: will.taylor@otago.ac.nz.

Submitted for publication August 17, 2005; accepted in revised form April 13, 2006.

2665

2

1

1

1

1

1

1

1

Ψωριασική αρθρίτιδα/Ψωρίαση: Επιδημιολογία

- Επίπτωση
 - Ψωρίαση
 - ~2% to 3% (Caucasian population)
 - Σπάνια (African Americans)
 - Ψωριασική αρθρίτιδα
 - 5% to 42% των ασθενών με ψωρίαση
- Άνδρες = γυναίκες
- Ηλικία έναρξης 2η με 3η δεκαετία

Gladman DD. *Rheum Dis Clin N Am*. 1998;24(4):829-43.

El Kayam O, et al. *Clin Rheumatol* 2000;19:301-5.

Gladman DD, Brockbank J. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:1511-22.

Espinoza LR. *Am J Med Sci*. 1998;316(4):271-6.

Stern RS. In: *Textbook of Dermatology and General Medicine*. 1987;6-10.

Epidemiology of Psoriatic Arthritis in Northwest Greece, 1982-2001

Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C,
Psychos DN, Tympanidou M, Drosos AA

J Rheumatol 2003;30:2641-4

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΑ

Αριθμός ασθενών	221
Γυναίκες/Άνδρες	113/108
Ηλικία κατά τη διάγνωση, yrs (mean $\pm$ SD) [range]	47.70 (14.61) [16-82]
Ηλικία κατά την έναρξη, yrs (mean $\pm$ SD) [range]	41.97 (14.14) [16-78]
Ηλικία κατά την εμφάνιση της ψωρίασης, yrs (mean $\pm$ SD) [range]	32.98 (16.02) [7-77]
Προσβολή του δέρματος πριν την έναρξη της νόσου, %	76.9
Ασύμμετρη πολυαρθρίτιδα, %	71.0
Κλασική ΨΑ νε προσβολή των DIP, %	10.4
Συμμετρική πολυαρθρίτιδα, %	8.1
Αξονική προσβολή, %	10.4

Αποτελέσματα

- Ο προτυπώμενος ως προς την ηλικία επιπολασμός ήταν 56,6 περιστατικά ανά 100000 άτομα στις 31-12-2001 (108 άνδρες – 113 γυναίκες)

Αποτελέσματα

- Διαγνώσθηκαν 221 νέες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της μελέτης, διαμορφώνοντας την προτυπώμενη ως προς την ηλικία μέση ετήσια επίπτωση σε 3.02 περιπτώσεις ανά 100,000.

**Προτυπωμένη ως προς την ηλικία μέση ετήσια
επίπτωση ανά 100000 περιστατικά σε περίοδο 10 ετών**

	1982-1991 (95% CI)	1992-2001 (95% CI)
Γυναίκες	2.18 (0.51-3.85)	3.80 (2.15-5.45)
Άνδρες	1.74 (0.1-3.38)	3.73 (2.01-5.45)
Συνολικά	1.96 (0.47-3.45)	3.76 (2.32-5.26)

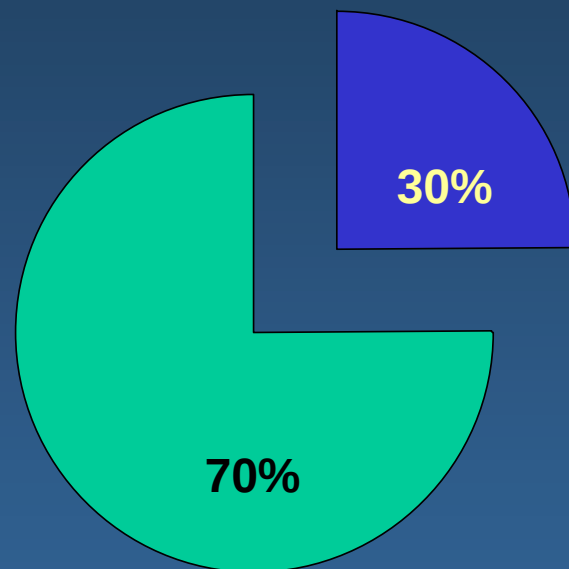
Κλινική εμφάνιση ΨΑ

- 70% η ψωρίαση προηγείται χρόνια πριν την αρθρίτιδα
- 15% εμφανίζεται ψωρίαση και αρθρίτιδα ταυτόχρονα
- 15% εμφανίζεται η αρθρίτιδα (παιδιά) και μετά προσβολή δέρματος, νυχιών
- Συνήθως υπάρχει οικογενειακό ιστορικό
- RF αρνητικός, δεν υπάρχουν ρευματοειδή οζίδια

Διάγνωση της ΨΑ σε ασθενείς με ψωρίαση

Με εμφάνιση της αρθρίτιδας στην αρχή

Η προσβολή του δέρματος προηγείται των αρθρώσεων ως και 10 χρόνια



Με αρχική προσβολή του δέρματος

National Psoriasis Foundation. <http://www.psoriasis.org/facts/psa/>. Accessed 3/7/05.

Stern RS. *J Rheumatol*. 1985;12:315-20.

Helliwell PS, Wright V. In: Klippel JH, Dieppe PA, *Rheumatology*, 2nd ed. Philadelphia, PA.









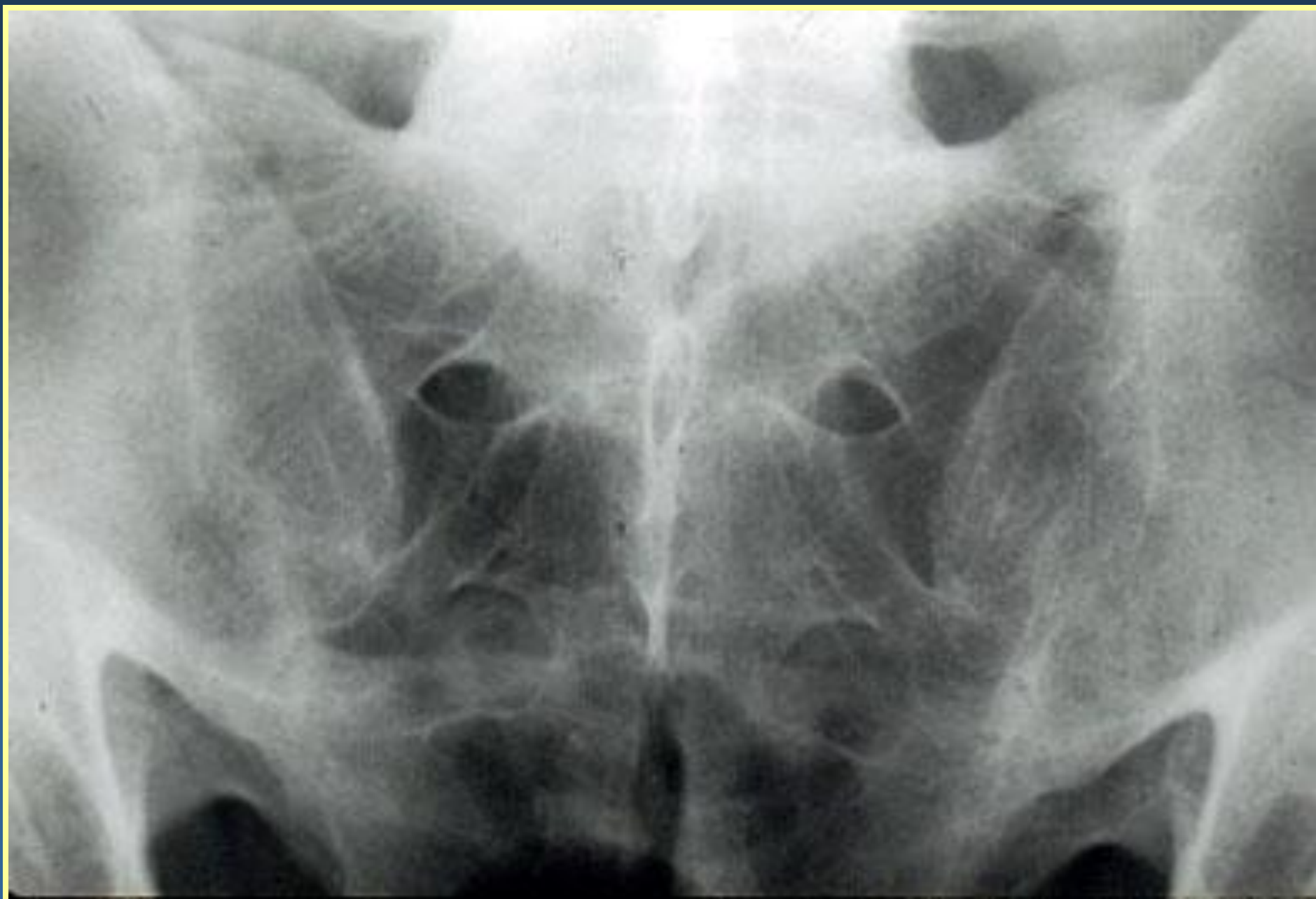


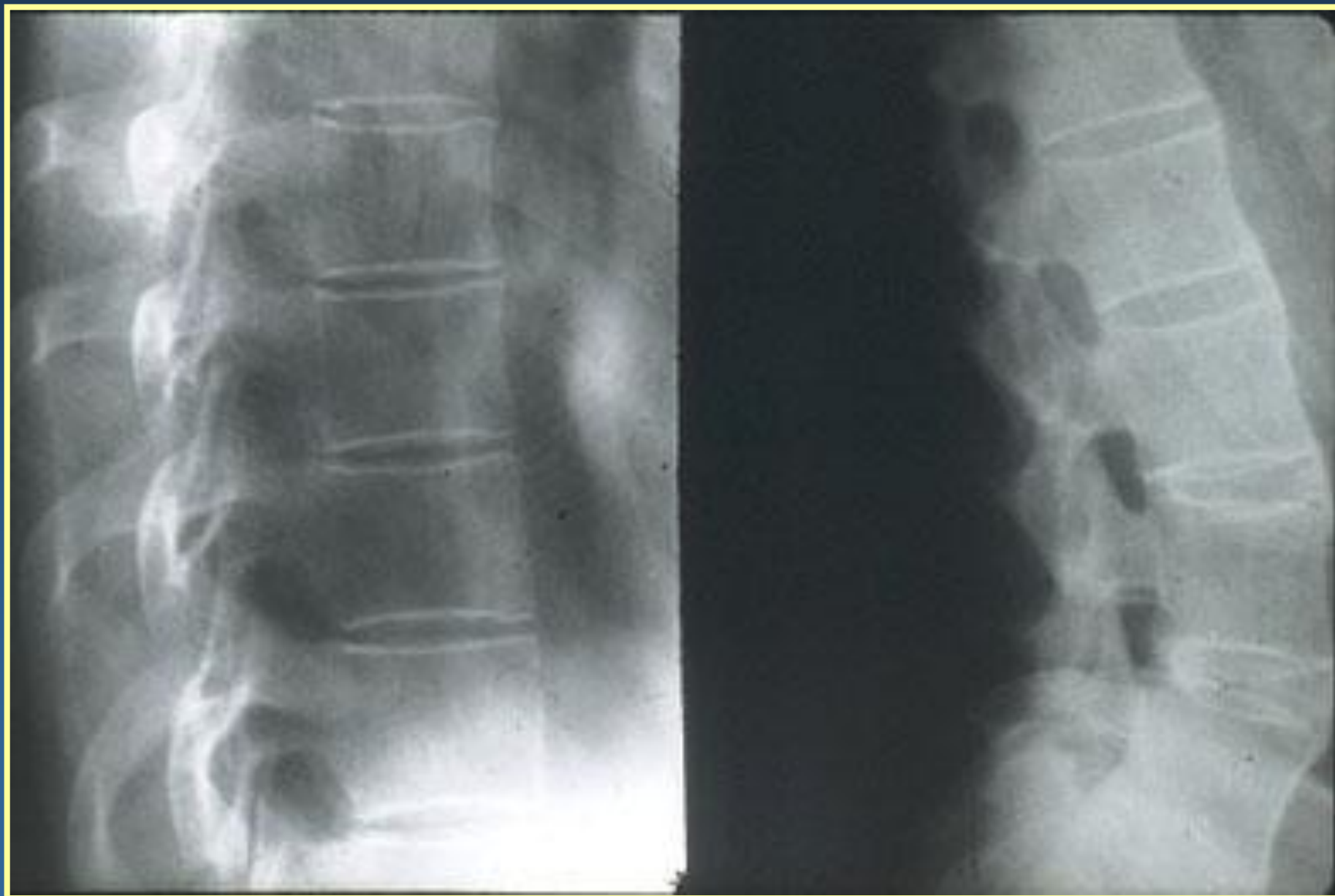








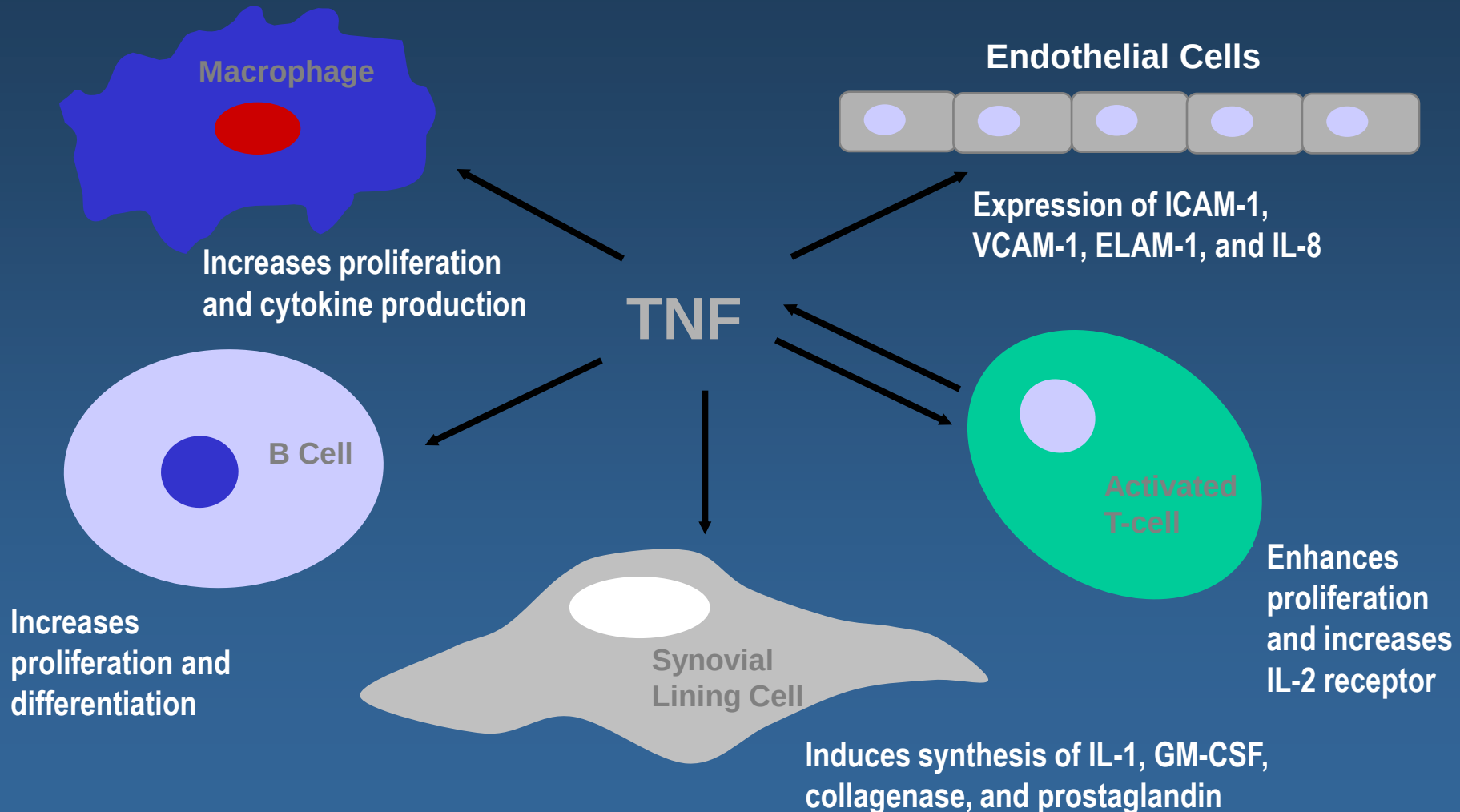




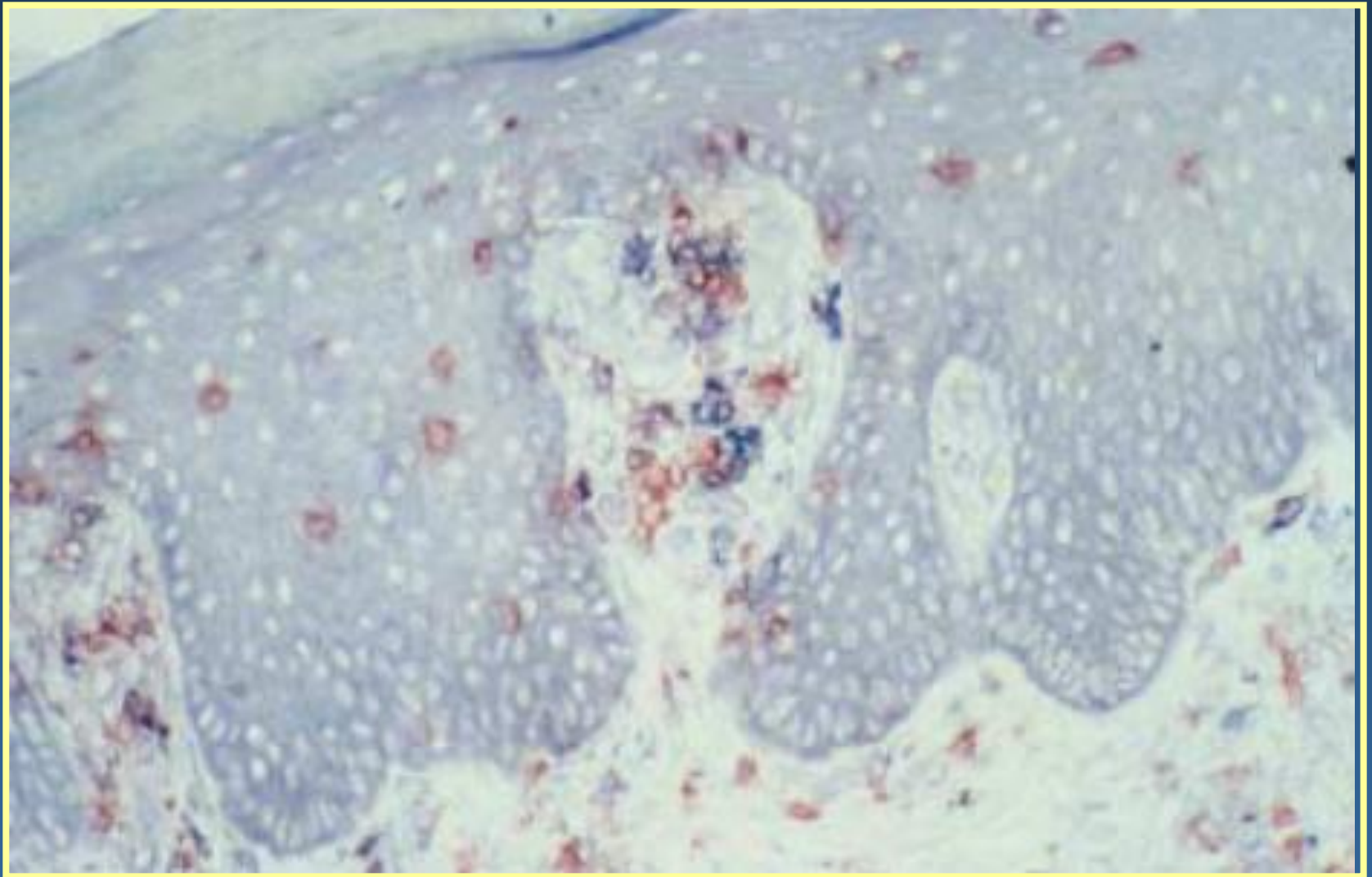
Σύγκριση μεταξύ ΨΑ & ΡΑ

	ΨΑ	ΡΑ
Προσβολή των DIP	Συχνή	Ασυνήθιστη
Συμμετρικότητα	Σπάνια	Συχνή
Ερυθρότητα στις αρθρώσεις	Συχνή	Ασυνήθιστη
Οσφυαλγία	Συχνή	Ασυνήθιστη
Προσβολή δέρματος	Πάντα	Ασυνήθιστη
Προσβολή νυχιών	Συχνή	Ασυνήθιστη
Δακτυλίτιδα	Συχνή	Ασυνήθιστη
Ενθεσίτιδα	Συχνή	Ασυνήθιστη
Ρευματικά οζίδια	Ποτέ	Συχνή
RF	Ασυνήθιστη	Συχνή
HLA-B27	40-50%	4-8%

TNF: Κεντρική κυτταροκίνη του δέρματος και των αρθρώσεων



Ψωρίαση: νόσος Τ-κυττάρων

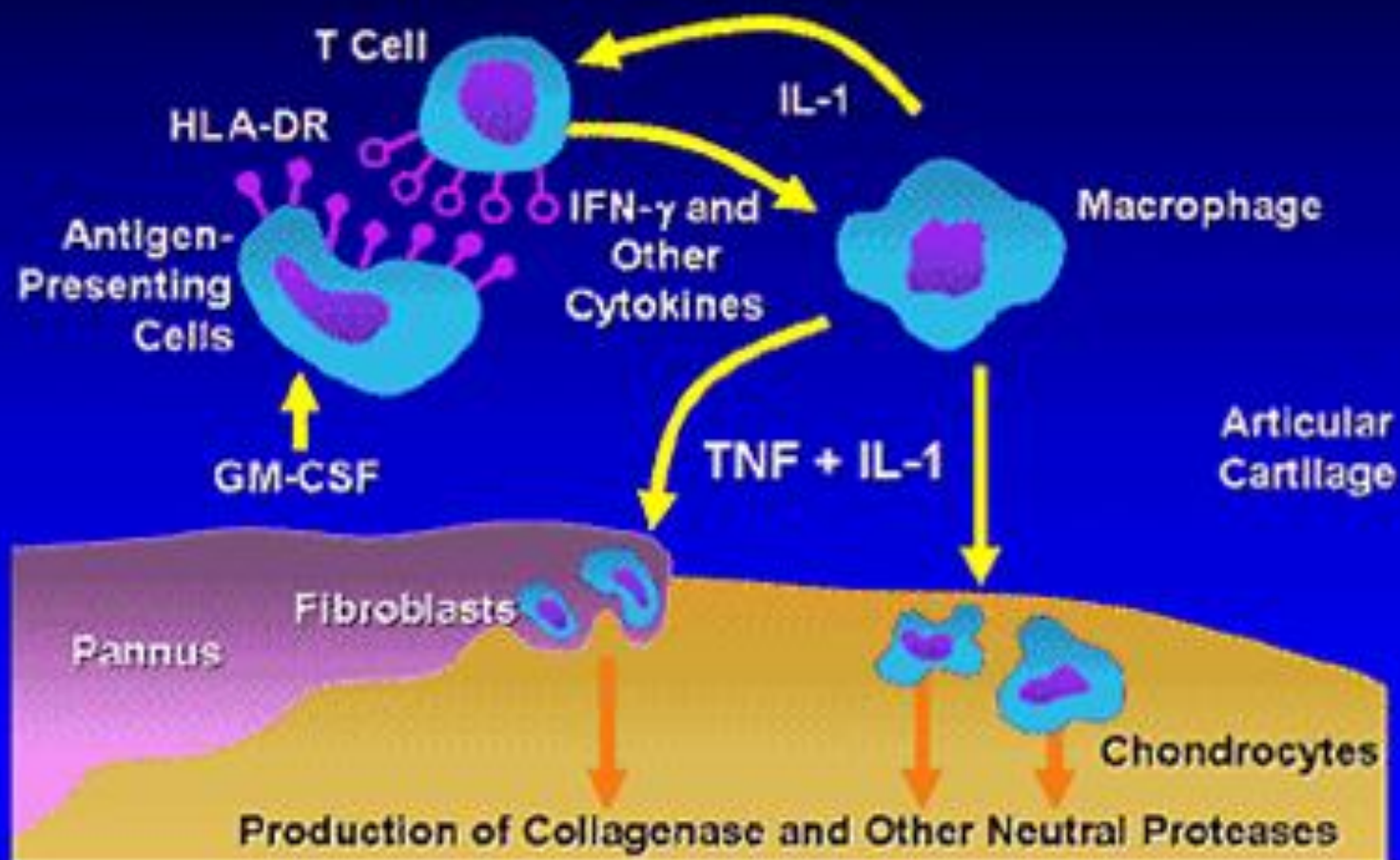


■ CD3 + Τκύτταρα

■ CD25 (ενεργοποιημένα) Τ κύτταρα

de Rie, Dermatol Therapy, 2004

Cellular and Cytokine Interactions in Psoriatic Synovium



Modified from: Arend WP, Dayer JM. *Arthritis Rheum.* 1990;33:305-315.

Θεραπεία

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν τα αρθρικά συμπτώματα συχνά προσφέρουν ελάχιστη βελτίωση στη δερματική βλάβη και αντίστροφα
- Ακόμη και με βιολογικούς παράγοντες, 30-40% των ασθενών δεν απαντούν σε μονοθεραπεία
- Πρόσφατη μελέτη της **National Psoriasis Foundation** στις ΗΠΑ¹, διαπίστωσε ότι ~ **25%** των ασθενών είναι απογοητευμένοι από την τρέχουσα θεραπεία τους
- Επομένως υπάρχει ανάγκη για μια αποτελεσματική, καλά ανεκτή και εύκολη στη χορήγηση θεραπεία για την ΨΑ και την ψωρίαση

Reference:

1. <http://www.Psoriasis.org/release2002.psasurvey.htm>

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Θεραπεία Τελικά Σημεία στις Μελέτες της ΨΑ

1. Σχετιζόμενα με την αρθρίτιδα:

1. Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)
2. ACR Response (ACR20, ACR50, ACR70) τροποποιημένα για την ΨΑ ώστε να περιλάβουν τις ΑΜΦ και ΚΜΚ αρθρώσεις
3. Disease Activity Score

2. Σχετιζόμενα με το δέρμα:

1. Psoriasis Area & Severity Index (PASI)
2. Εκτίμηση της βλάβης-στόχου

1. Ποιότητα Ζωής

2. Ακτινολογική εξέλιξη

Θεραπεία Τελικά Σημεία στις Μελέτες της ΨΑ

PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria)



- Βελτίωση σε 2 τουλάχιστον από τα ακόλουθα 4 κριτήρια
 1. Συνολική εκτίμηση από το γιατρό,
 2. Συνολική εκτίμηση από τον ασθενή,
μέτρηση σε κλίμακα 5 σημείων, με ορισμό της βελτίωσης σαν ελάττωση κατά 1 μονάδα και της επιδείνωσης με αύξηση κατά 1 μονάδα.
 3. Βαθμολόγηση αρθρικού άλγους/ευαισθησίας (76 αρθρώσεις)
 4. Βαθμολόγηση της διόγκωσης των αρθρώσεων (74 αρθρώσεις)
μετρούμενη σε κλίμακα 4 σημείων για κάθε άρθρωση, με τη βελτίωση να ορίζεται σαν μείωση κατά 30% και την επιδείνωση σαν αύξηση κατά 30%
- Βελτίωση σε τουλάχιστον 1 από τις 2 αρθρικές μετρήσεις
- Όχι επιδείνωση σε κάποιο κριτήριο

Θεραπεία: Τελικά Σημεία στις Μελέτες της ΨΑ

PASI (Psoriasis Area & Severity Index)



- **Σύνθετος δείκτης της νόσου**
- **Το σώμα διαιρείται σε 4 περιοχές:**
κεφαλή, κορμός, άνω άκρα & κάτω άκρα.
- **Η έκταση της συμμετοχής** σε κάθε περιοχή εκτιμάται σε κλίμακα 7 σημείων (0 = όχι συμμετοχή, 6 = 90-100% συμμετοχή).
- **Η Βαρύτητα των ψωριασικών βλαβών** εκτιμάται για:
 - Ερύθημα, διήθηση, απολέπιση σε κλίμακα 5 σημείων (0 = χωρίς συμπτώματα, 4 = εξαιρετικά έντονα συμπτώματα) για κάθε προσβεβλημένη περιοχή.
 - Βαρύτητα για κάθε περιοχή του σώματος (Κεφαλή - 10% ; Κορμός - 30% ; Άνω άκρα - 20% ; Κάτω άκρα - 40%).
- **Το συνολικό σκορ PASI** είναι το άθροισμα των βαθμολογήσεων για την κεφαλή, κορμό, άνω και κάτω άκρα.

Reference:

Fredriksson T. et al. *Dermatologica* 1978 ;157:238-44.

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Περιφερική αρθρίτιδα

- NSAIDs
- Στεροειδή (ΕΑ)
- DMARDs
MTX, CsA
LF, SSZ

Αξονική προσβολή

- NSAIDs
- φυσικοθεραπεία

Δακτυλίτιδα

- NSAIDs
- Στεροειδή (Τ)

Ενθεσίτιδα

- NSAIDs
- Στεροειδή (Τ)

Η συμβολή των DMARDs στην ψωρίαση και την ΨΑ

	<i>Αρθρώσεις</i>	<i>Δέρμα</i>
Sulfasalazine (5 [†])	Marginal	None
Methotrexate (1 [†])	Improvement in Physician Global Assessment only	Improvement in area of skin involvement only
Cyclosporine (abs.)	Marginal	Good
Gold (1 [†])	Marginal	None
Azathioprine (1 [†])	Marginal	None
Leflunomide (abs.)	PsARC 59% ACR20 36.3%	Median PASI* improvement 23.8%

*Psoriasis Area and Skin Index; [†]Number of controlled studies.

DMARDs

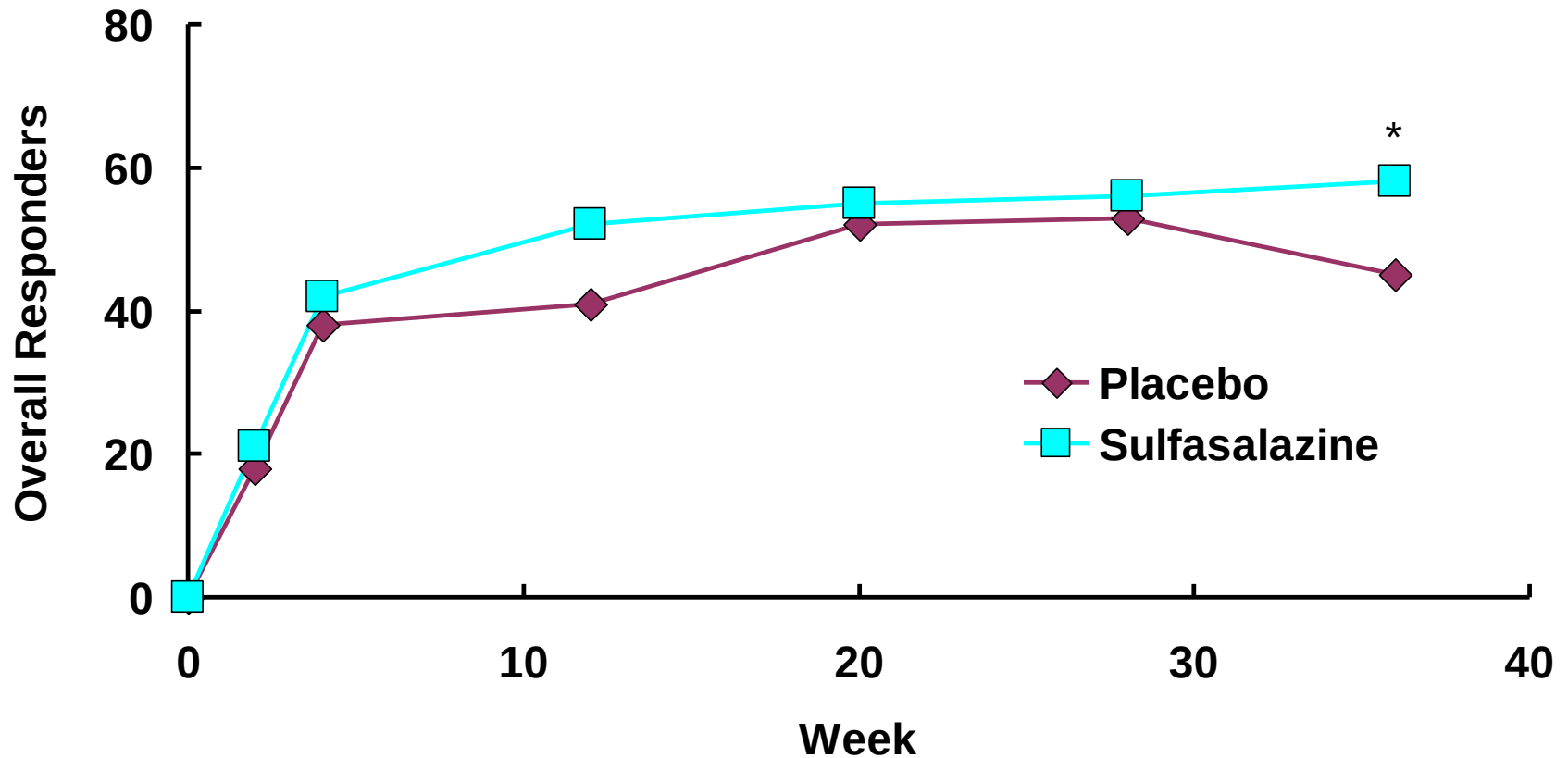
Agent

Recommended Dose *

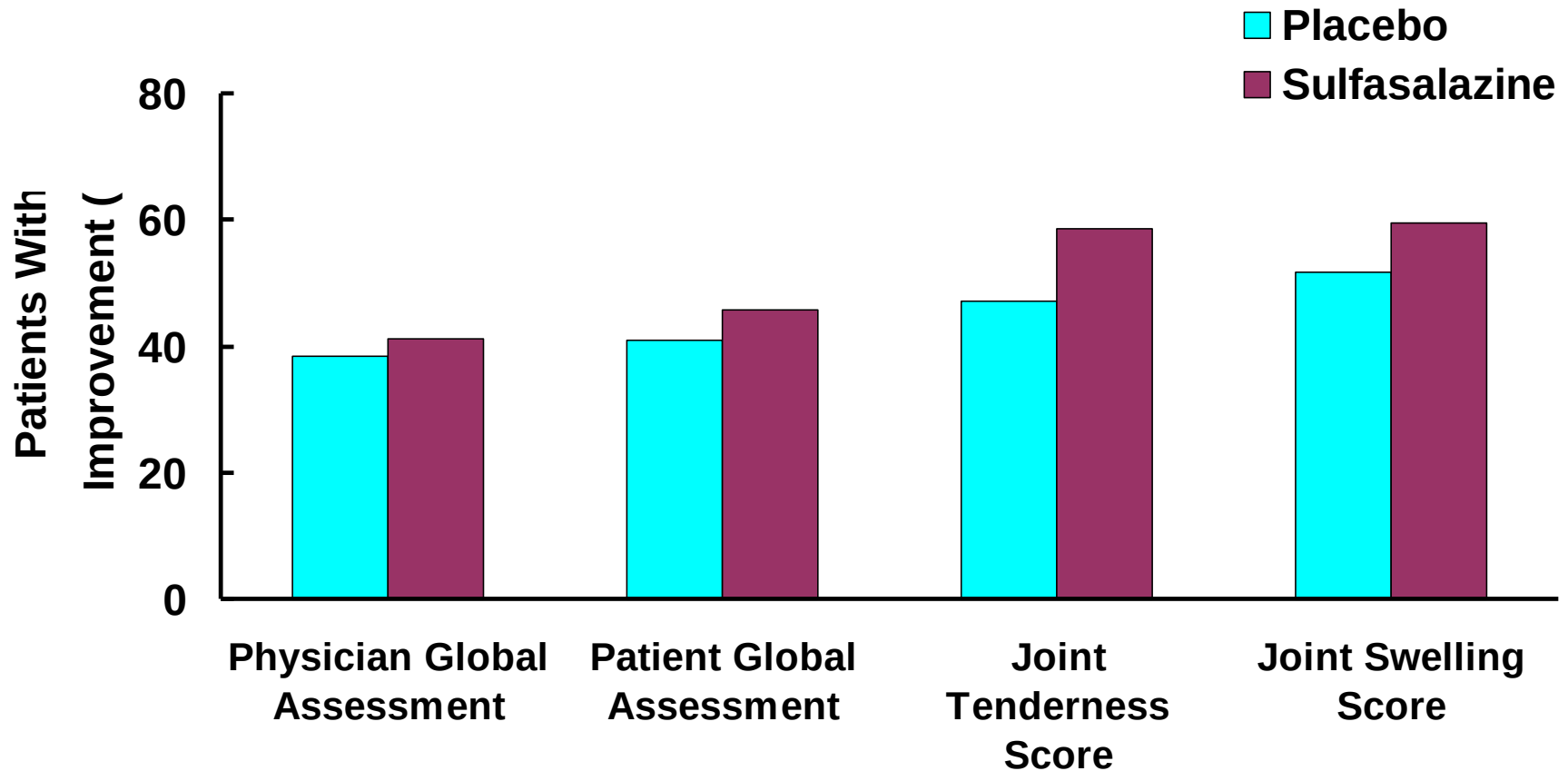
Cyclosporin	2.5-4.0 mg/kg/d
Leflunomide	100 mg x 3 days loading; 20 mg/q.d.
Methotrexate	7.5-20 mg/wk
Sulfasalazine	0.5-3.0 g/d

*Physicians' Desk Reference, 1998. Recommended doses are not necessarily those utilized in clinical practice.

Sulfasalazine: Overall Responders



Sulfasalazine: Responders on Individual Measures



MTX in Psoriatic Arthritis

- Few controlled studies
- One controlled study from Willkens, et al. (1984)
 - 37 patients
 - 12 weeks
 - MTX to 15 mg/wk
 - NSAIDs permitted

MTX in Psoriatic Arthritis

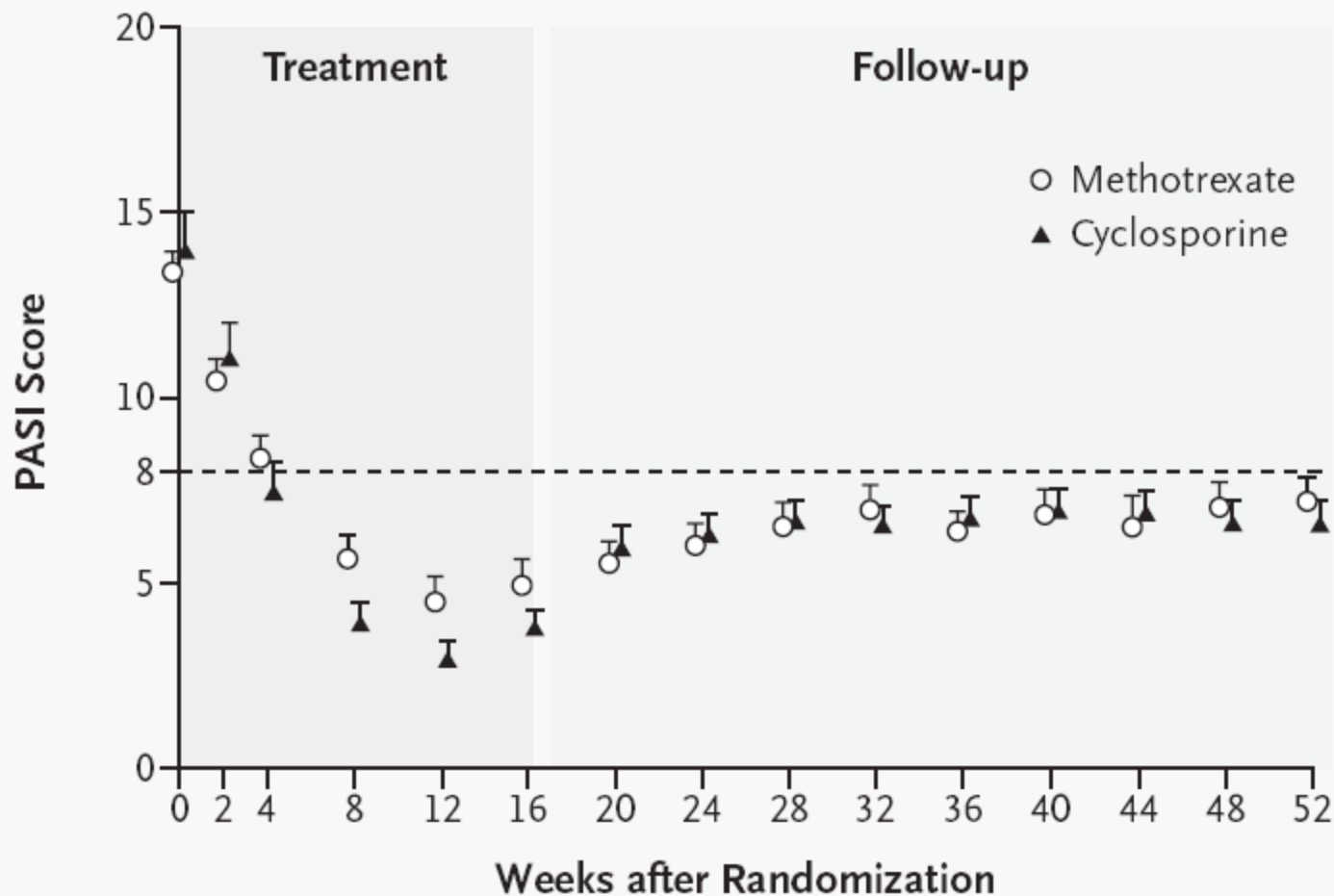
<i>Variable</i>	<i>P-value (MTX vs placebo)</i>
Arthritis activity	
Patient assessment	0.087
Physician assessment	0.001
Joint pain/tenderness count	0.559
Joint swelling count	0.635
Skin lesion variables	
Surface area	0.039
Scaling	0.068
Induration	0.950
Erythema	0.271

Methotrexate versus Cyclosporine in Moderatet to Severe Chronic Plaque Psoriasis

Vera M.R. Heydendael, M.D., Phyllis I. Spuls, M.D., Ph.D., Brent C. Opmeer, Ph.D., Corianne A.J.M. de Borgie, Ph.D., et al.

N Engl J Med 2003;349:658-65.

PASI Index



No. Evaluated

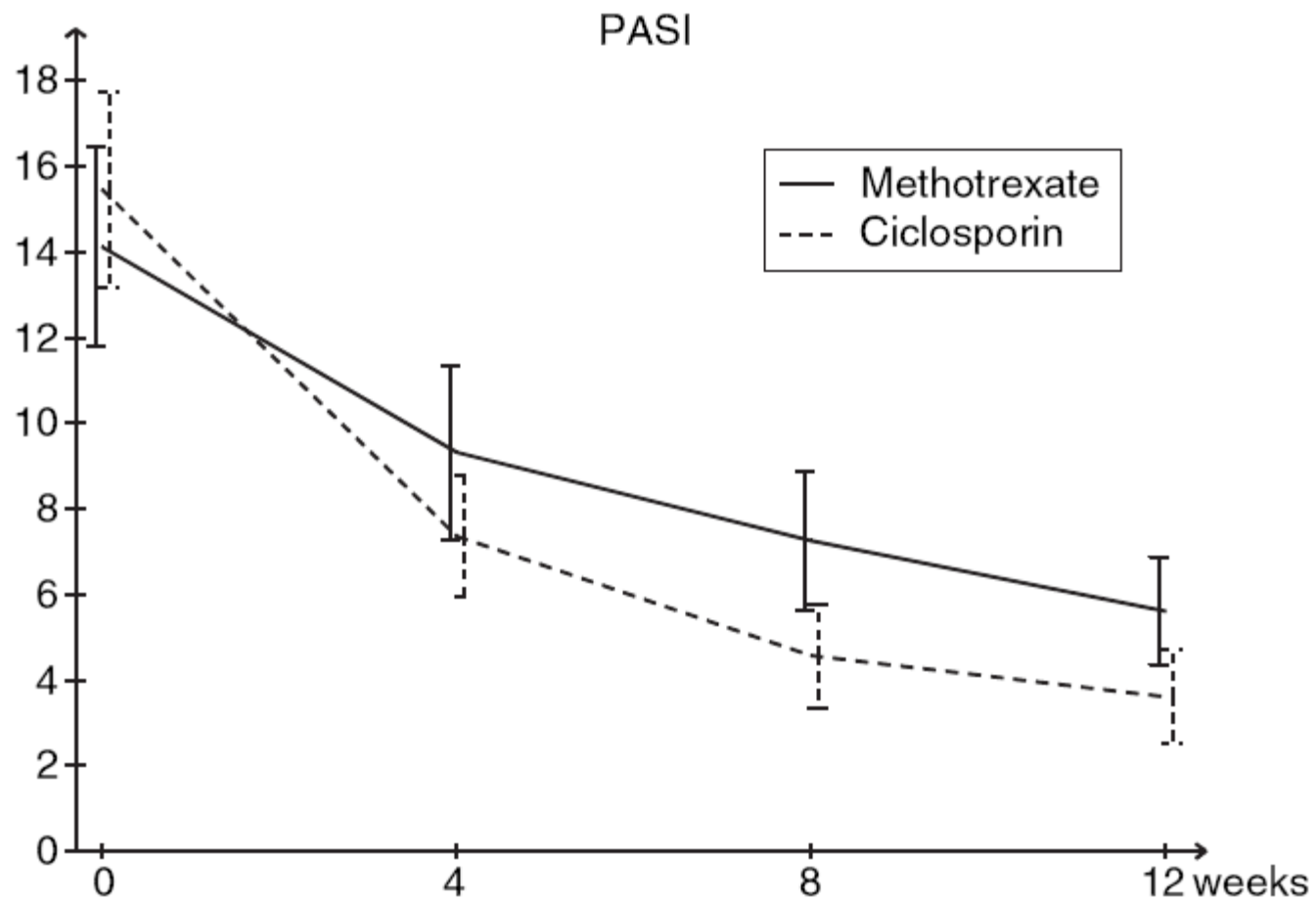
Methotrexate	43	43	43	43	43	43	42	42	42	41	40	39	39	37	33
Cyclosporine	42	42	42	42	42	42	42	42	42	41	39	39	39	37	36

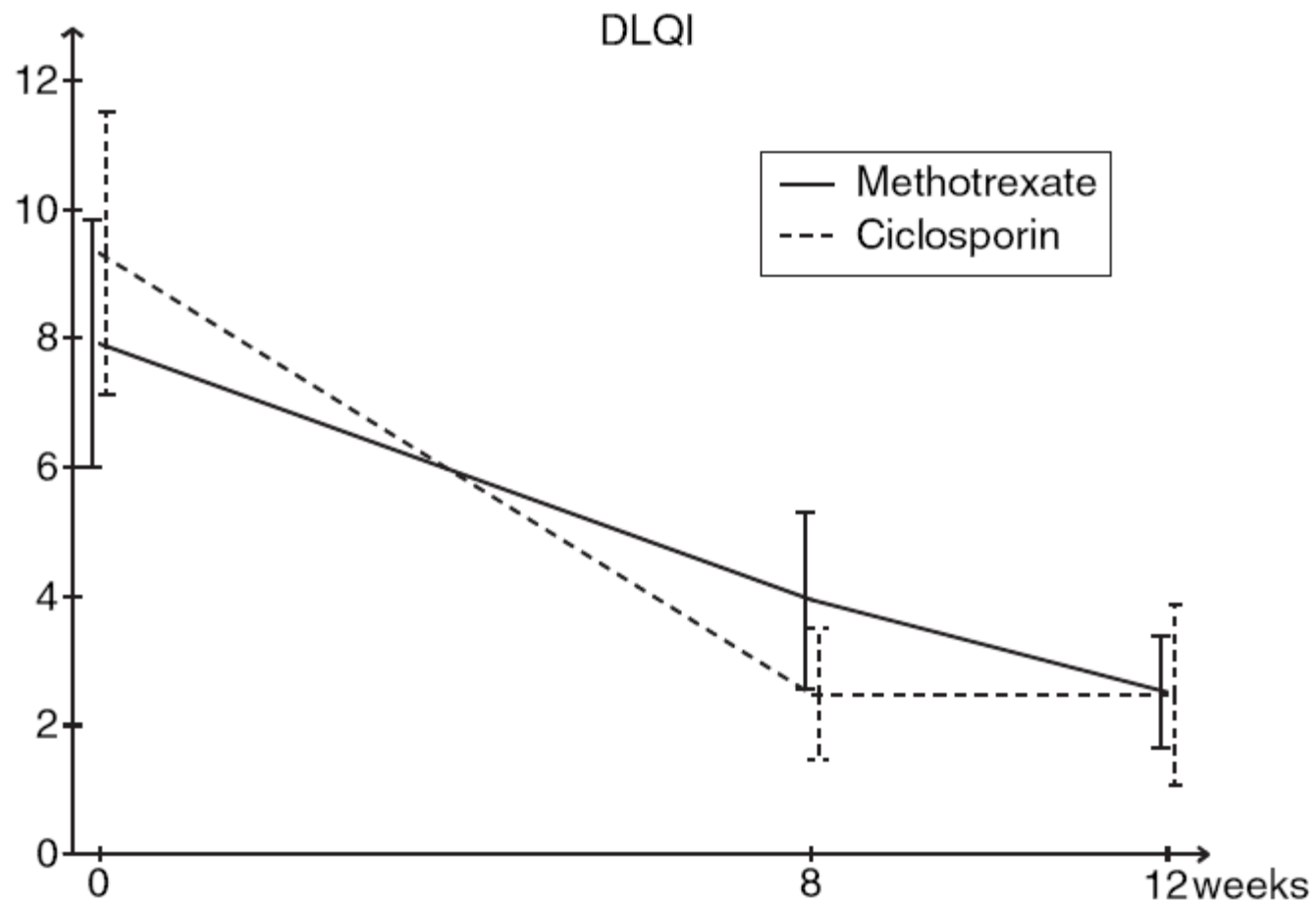
Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ μεθοτρεξάτης και κυκλοσπορίνης στη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης

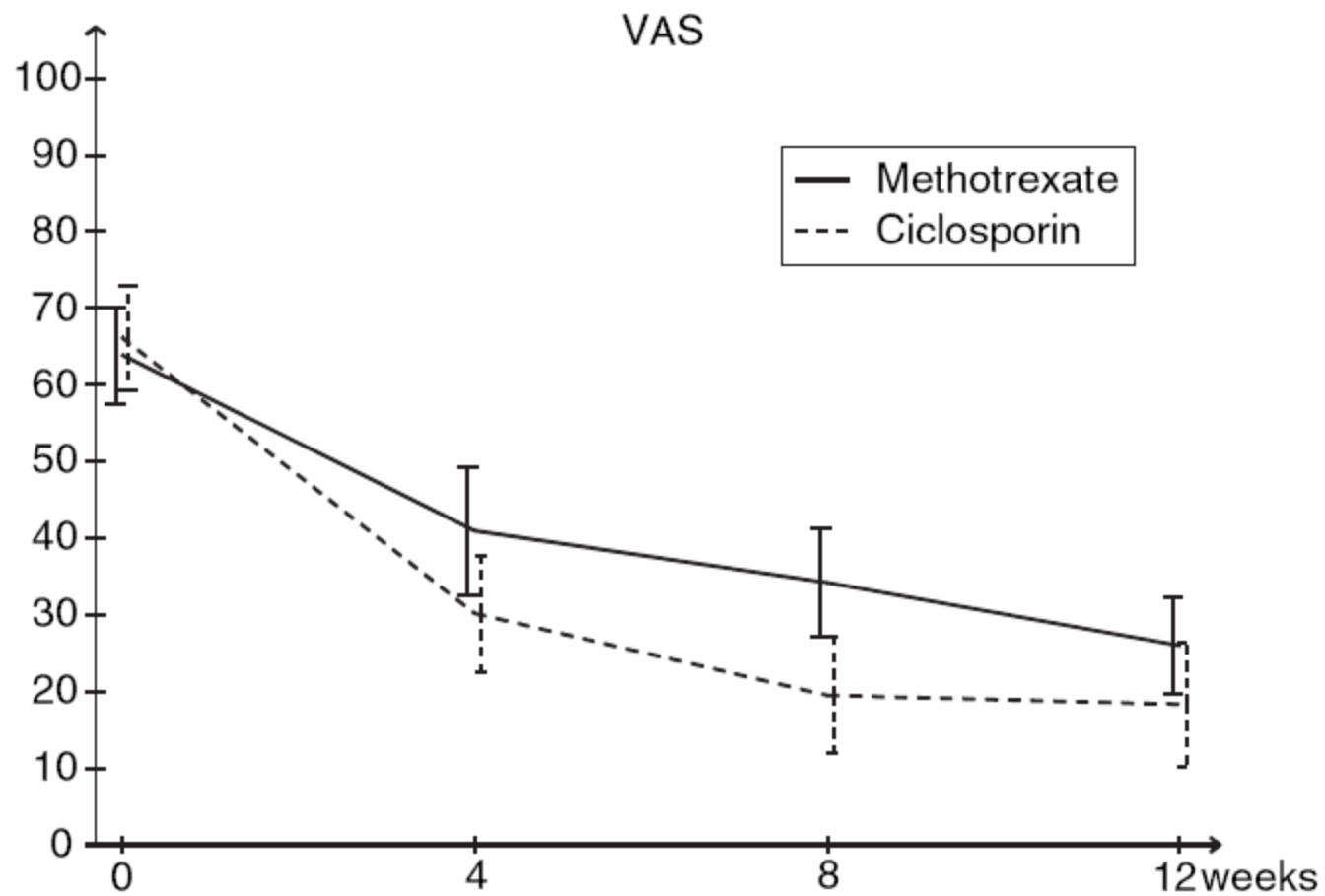
**Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness,
quality of life and safety. A randomized controlled trial**

Flytstroöm, B. Stenberg,* A° . Svensson and I-M. Bergbrant

British Journal of Dermatology 2008 158, pp116–121



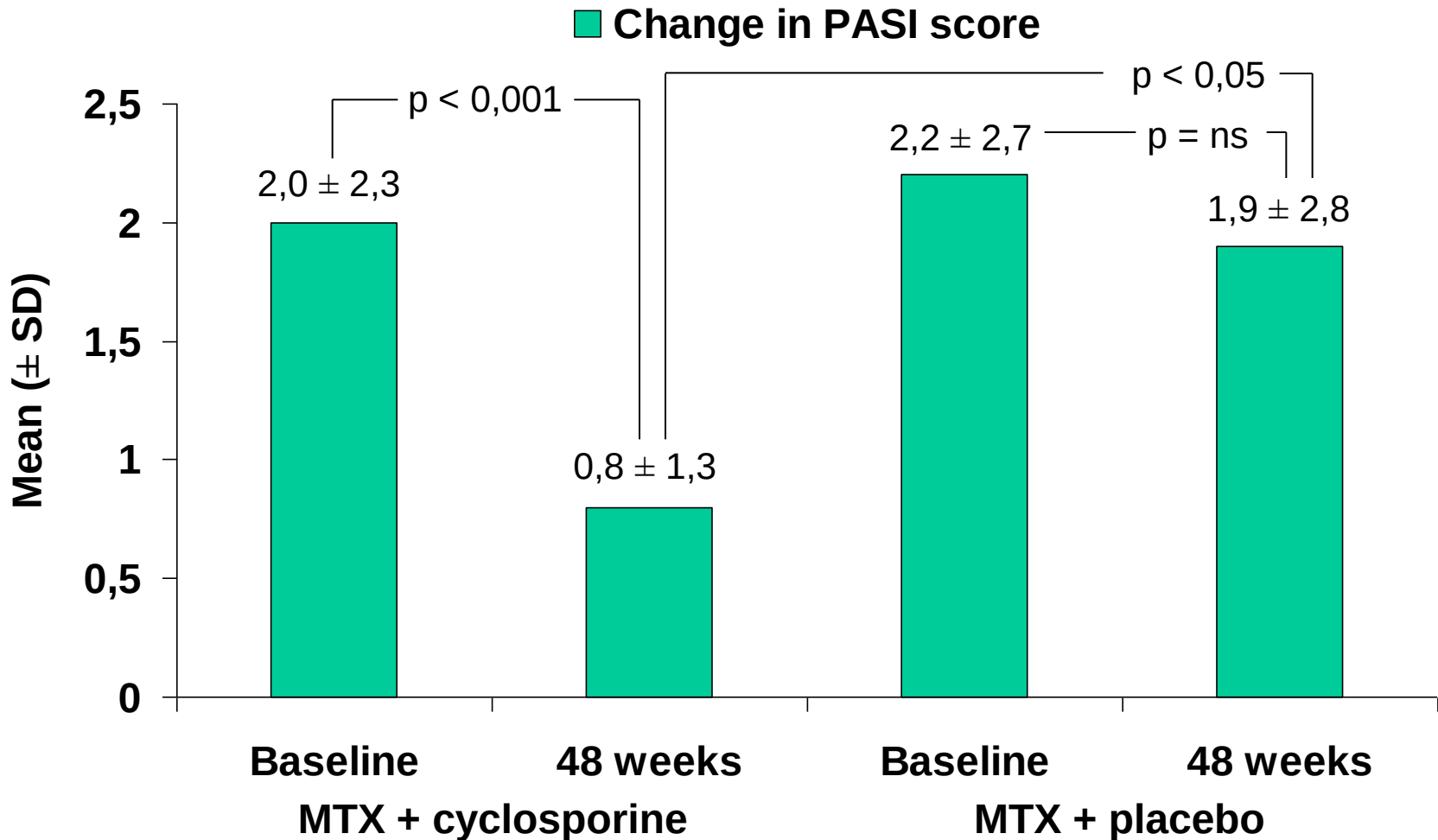




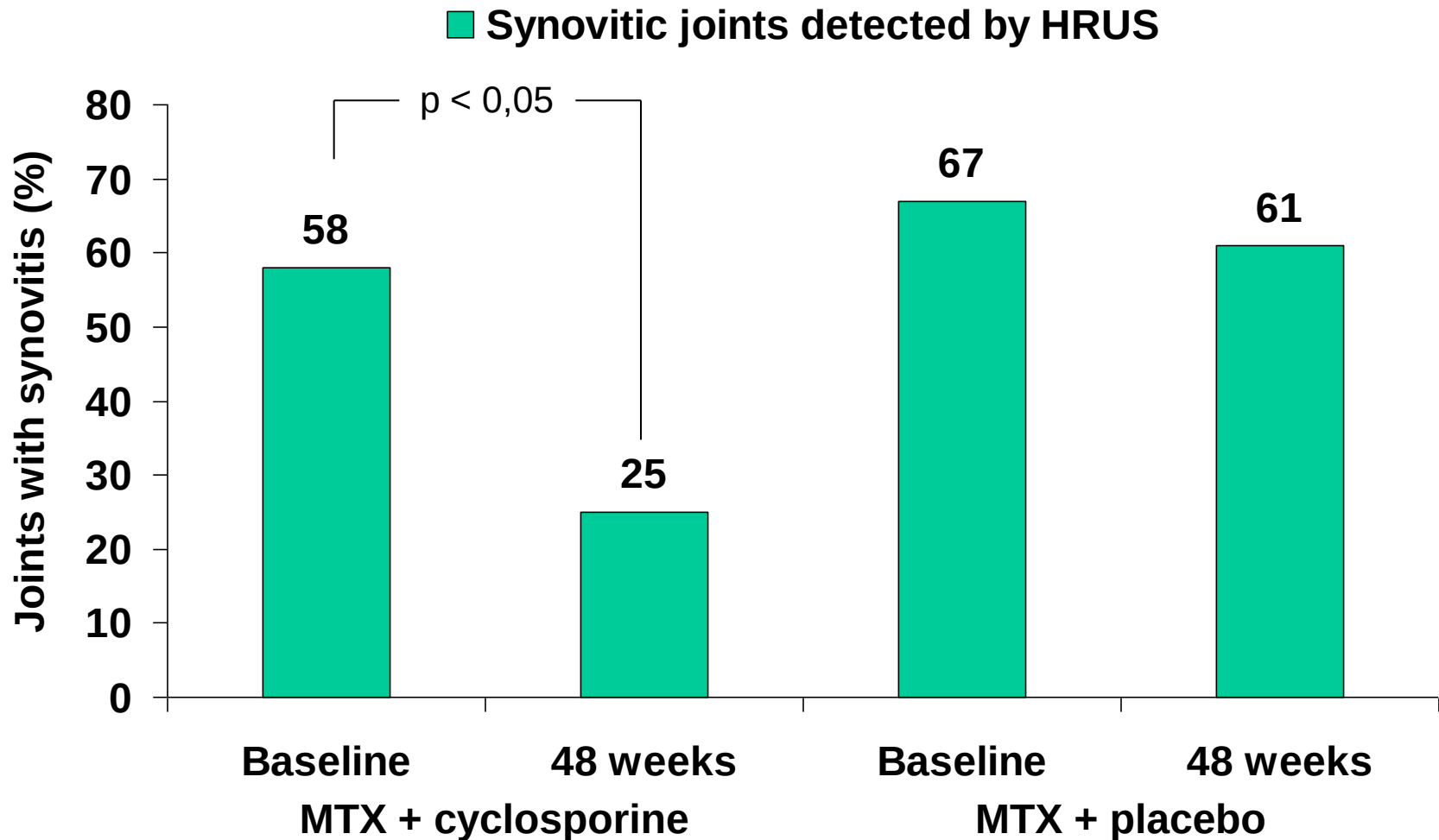
Η θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη στην ψωρίαση κατά πλάκας, ελέγχει ικανοποιητικά τη νόσο και βελτιώνει την ποιότητα ζωής.

Καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, δείχνοντας ότι η κυκλοσπορίνη είναι πιο αποτελεσματική από τη μεθοτρεξάτη.

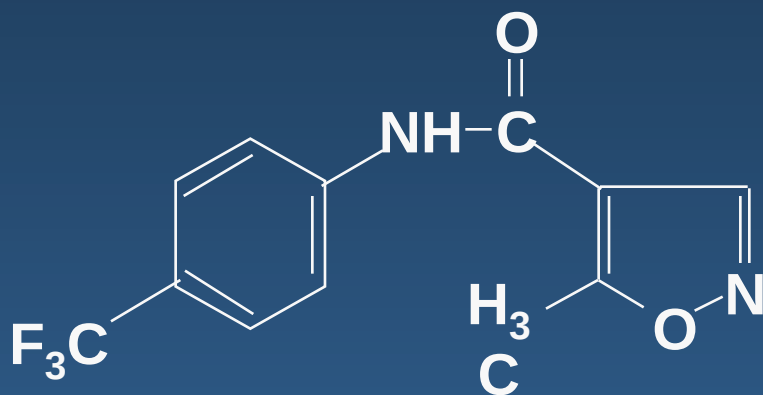
Efficacy of Combination Therapy with MTX and Cyclosporin in Active Psoriatic Arthritis



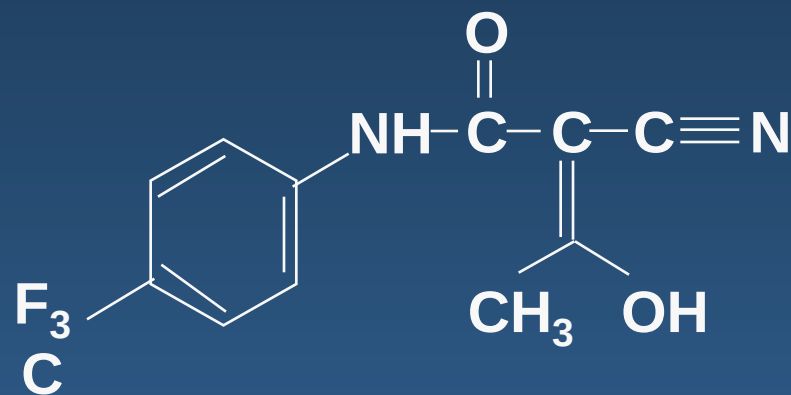
Efficacy of Combination Therapy with MTX and Cyclosporin in Active Psoriatic Arthritis



Leflunomide/A77 1726



Leflunomide



**A77 1726
Active Metabolite**

Η Λεφλουνομίδα στην Ψωριασική Αρθρίτιδα

Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια της Λεφλουνομίδης στη Θεραπεία της Ψωριασικής Αρθρίτιδας και της Ψωρίασης

Πολυεθνική, Διπλή-τυφλή, Τυχαιοποιημένη, Ελεγχόμενη με placebo κλινική Μελέτη

J. Peter Kaltwasser, Peter Nash, Dafna Gladman, Cheryl F. Rosen, Frank Behrens, Peter Jones, Jurgen Wollenhaupt, Franziska G. Falk, and Philip Mease, for the Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group

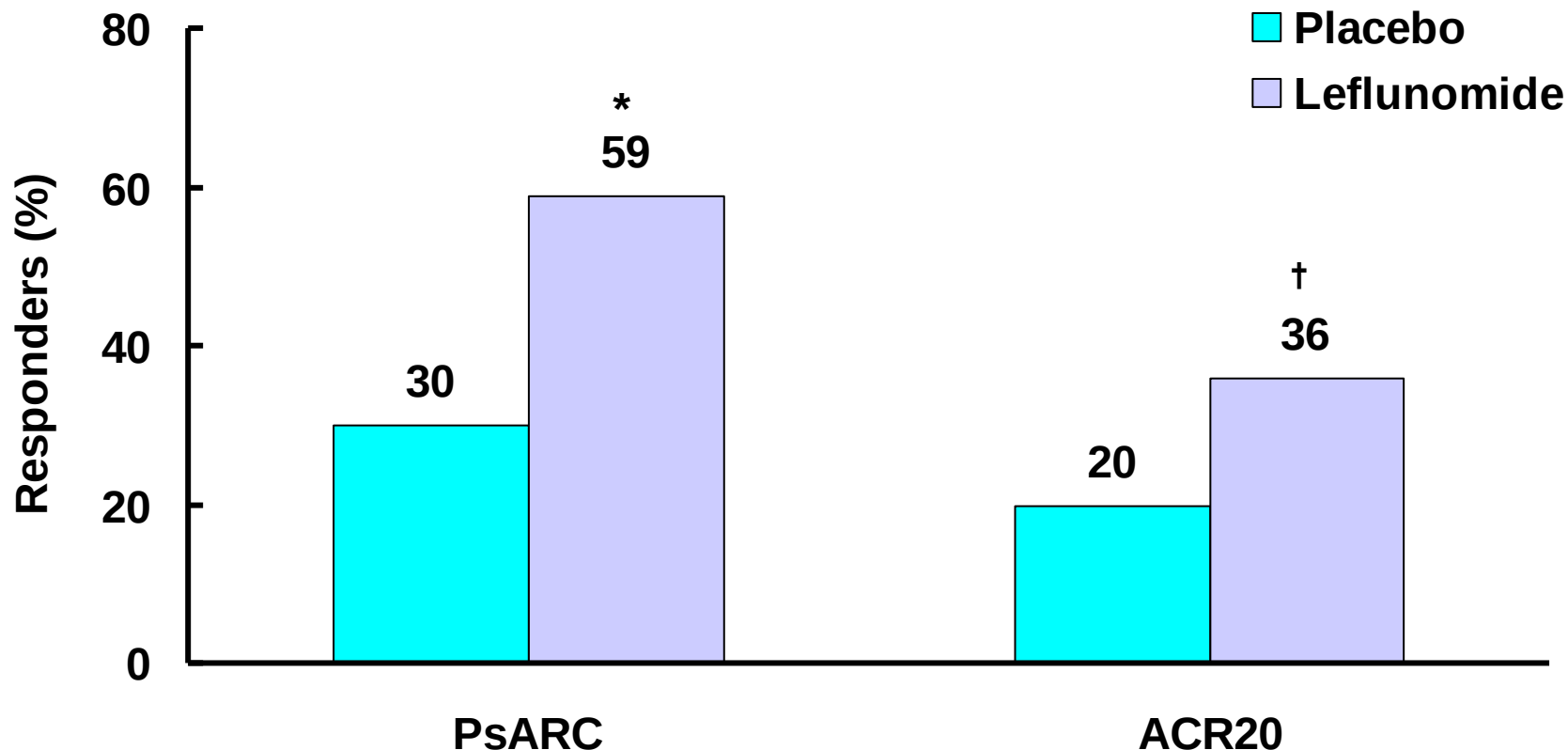
Arthritis & Rheumatism vol. 50, 2004.

Η επίδραση της Λεφλουνομίδης στις δερματικές βλάβες σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα

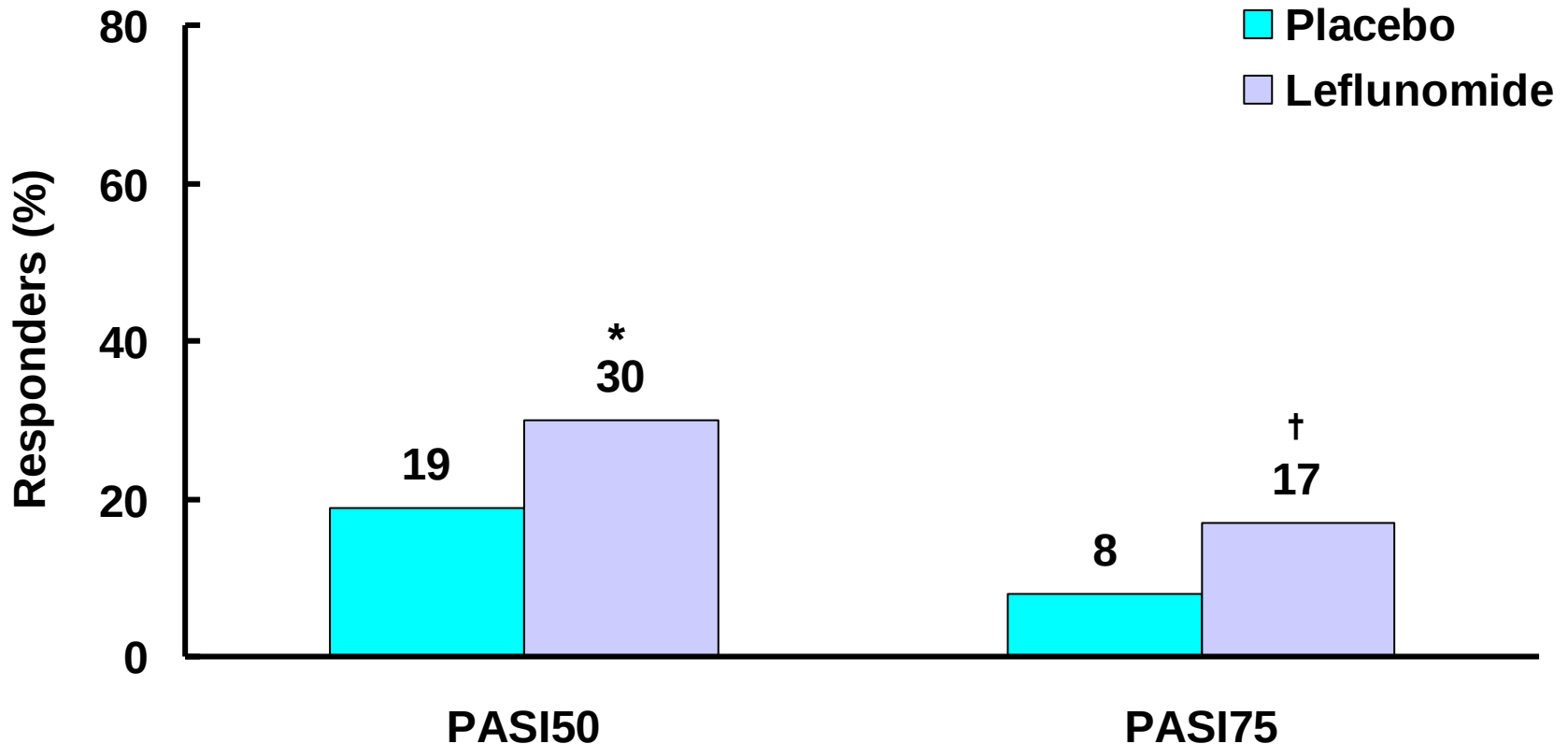
Peter Nash and Diamant Thaci εκ μέρους του TOPAS Study Group

EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) 2004

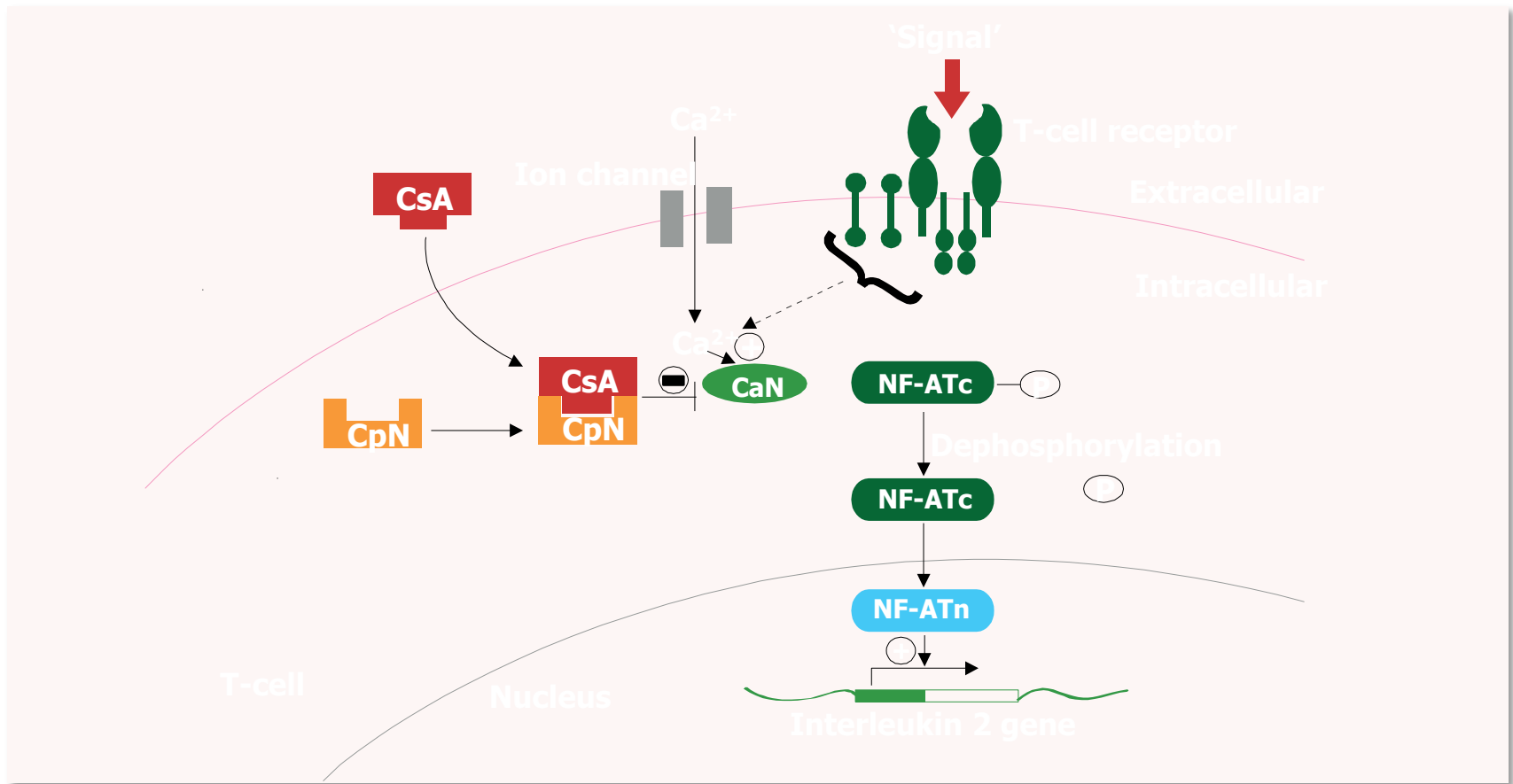
Leflunomide in PsA and Psoriasis: PsARC/ACR20 Response at 24 Weeks



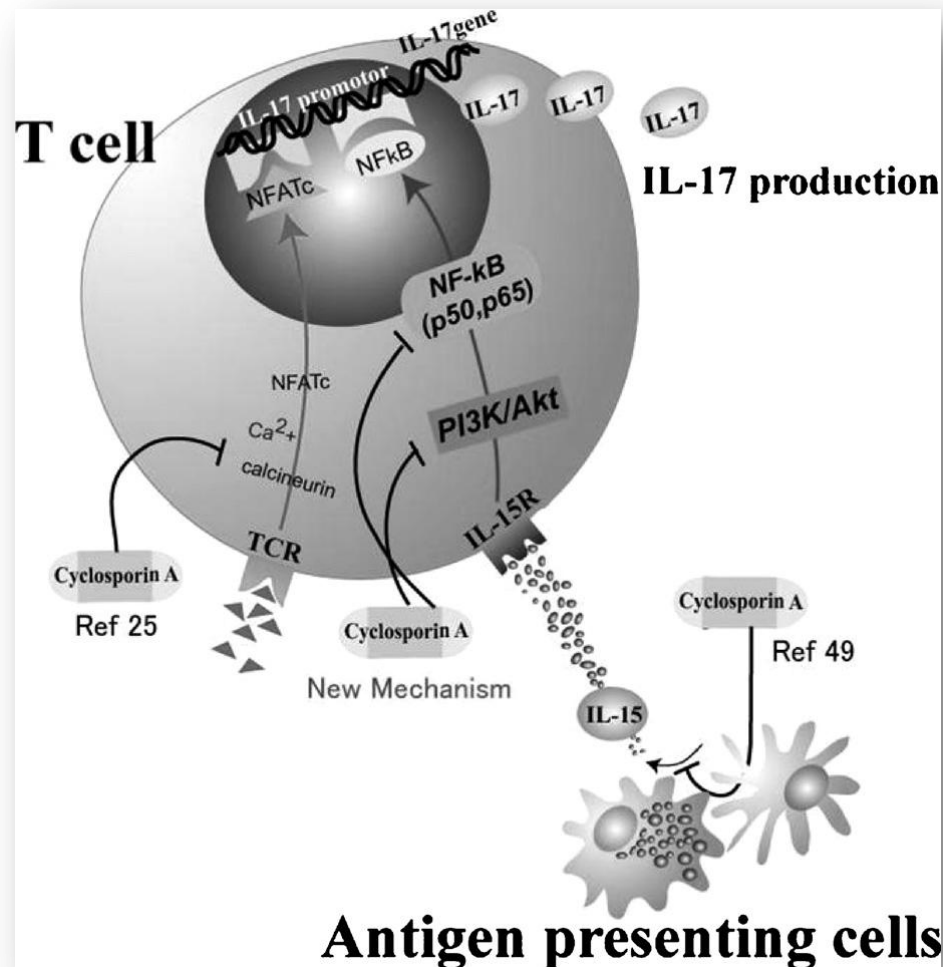
Leflunomide in PsA and Psoriasis: PASI Response at 24 Weeks



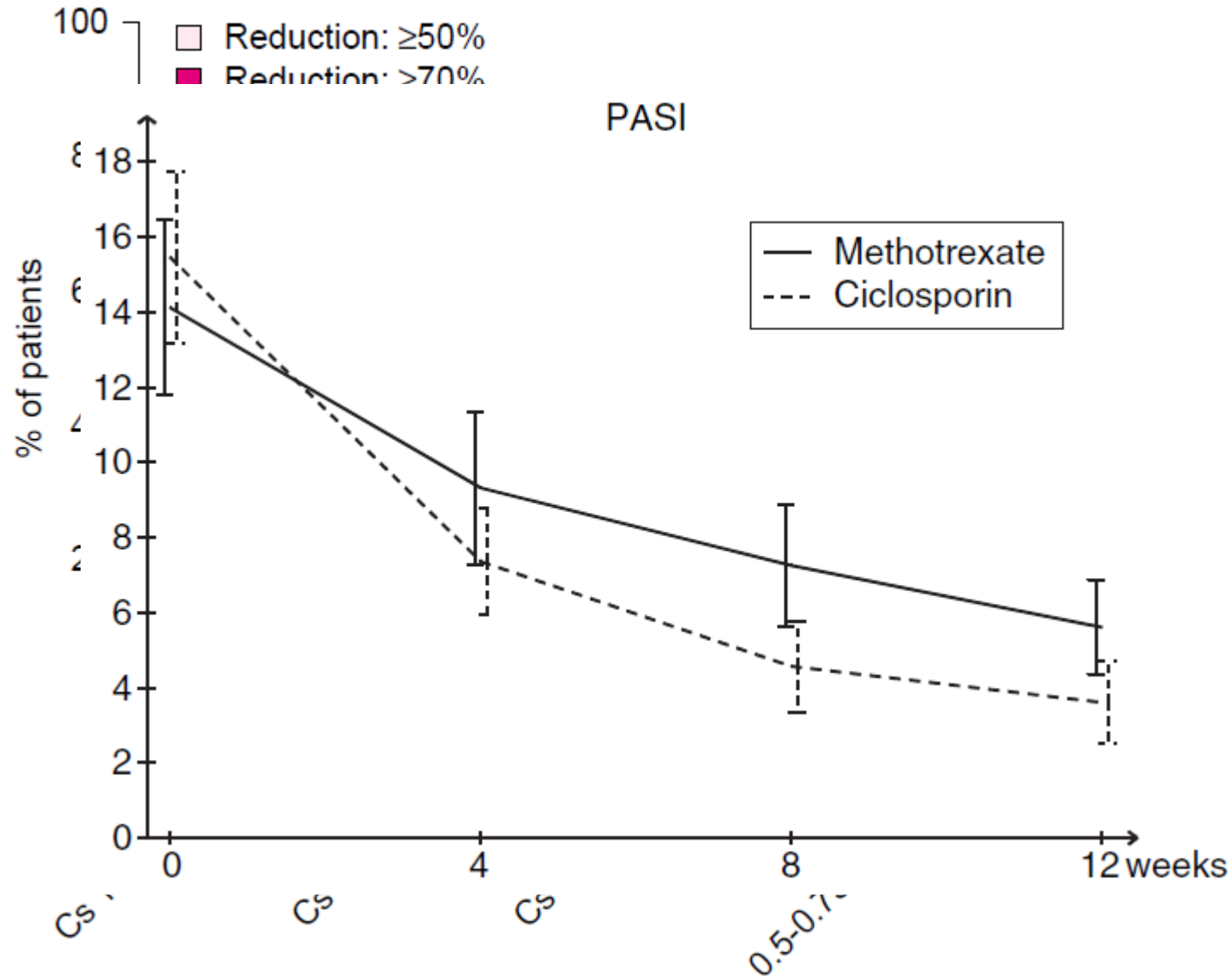
Η κυκλοσπορίνη δρα αναστέλλοντας τη δράση της καλσινευρίνης (πρώτο βήμα ενεργοποίησης των T-κυττάρων)



Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την επαγόμενη από την IL-15 παραγωγή IL-17 από τα CD4⁺ T-κύτταρα



Η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης (CsA) στην



Κλινικό
μελέτη

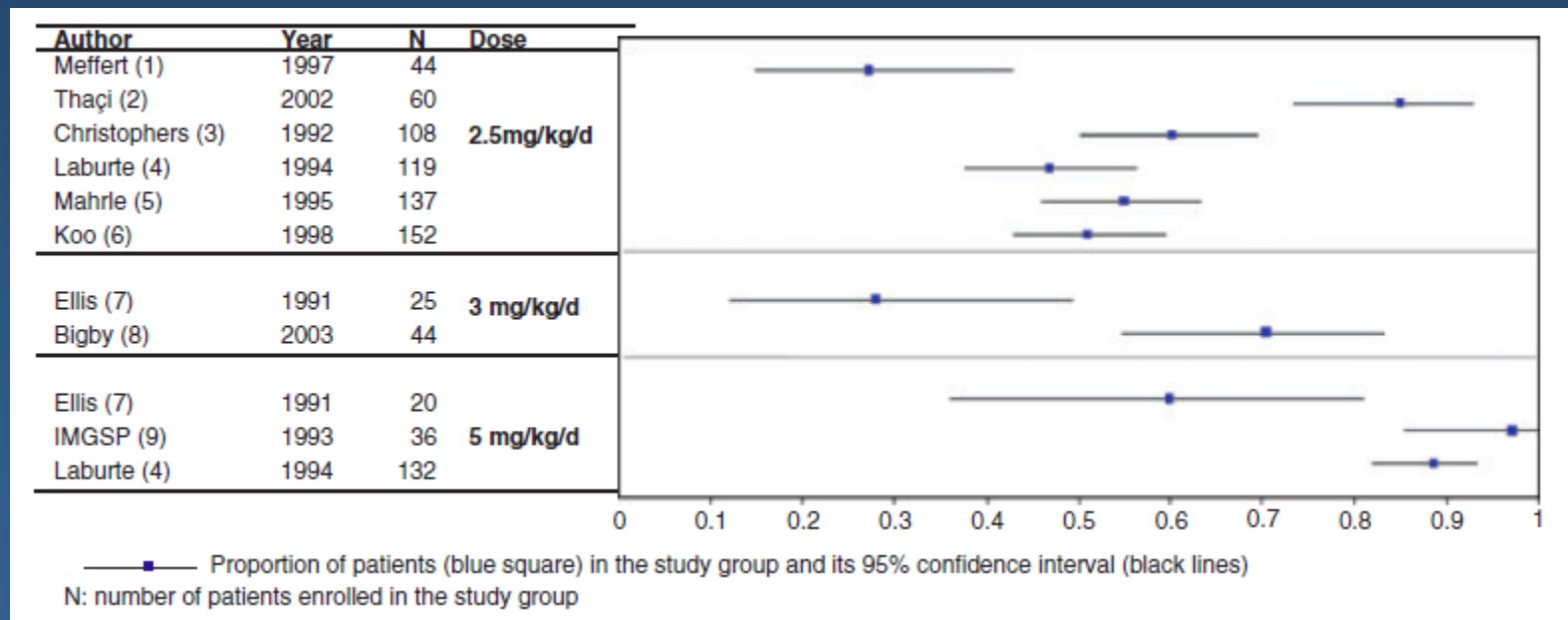
Faer
al. (2000)
— μελέτη
λυσ

Flyt
et al (2000)

g/d) ήταν
εργη

της MTX
SI στις 12
[TX &
28)]

Ανταπόκριση PASI-75 μετά από 10-16 εβδομάδες θεραπείας με κυκλοσπορίνη λόγω ψωρίασης



Ο ρόλος της κυκλοσπορίνης στη θεραπεία της ψωρίασης σύμφωνα με την Δερματολογική Ακαδημία Δερματολογίας

FROM THE ACADEMY

Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis

Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents

Alan Menter, MD, Chair,^a Neil J. Korman, MD, PhD,^b Craig A. Elms, MD,^c Steven R. Feldman, MD, PhD,^d Joel M. Gelfand, MD, MSCE,^e Kenneth B. Gordon, MD,^f Alice B. Gottlieb, MD, PhD,^g John Y. M. Koo, MD,^h Mark Lebwohl, MD,ⁱ Henry W. Lim, MD,^j Abby S. Van Voorhees, MD,^k Karl R. Beutner, MD, PhD,^l and Reva Bhushan, PhD^m

Dallas, Texas; Cleveland, Ohio; Birmingham, Alabama; Winston-Salem, North Carolina; Philadelphia, Pennsylvania; Chicago and Schaumburg, Illinois; Boston, Massachusetts; San Francisco and Palo Alto, California; New York, New York; and Detroit, Michigan

Η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη είναι οι θεραπείες με τον ευνοϊκότερο λόγο κόστους/αποτελεσματικότητας στη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση

tacrolimus, and 6-thioguanine in psoriasis. (J Am Acad Dermatol 2009;61:451-85.)

Menter A et al. J Am Acad Dermatol 2009;61(3):451-85

Sizto S et al. Br J Dermatol 2009;160(6):1264-72

Συγκριτικά στοιχεία στις δερματικές & αρθρικές εκδηλώσεις της νόσου

Φάρμακο	Δερματική ψωρίαση	Ψωριασική αρθρίτιδα
<i>Σουλφασαλαζίνη</i>	—	(+)
<i>Κυκλοσπορίνη</i>	++	+
<i>Μεθοτρεξάτη</i>	+	+
<i>Λεφλουνομίδη</i>	(+)	+
<i>Etanercept</i>	+	++
<i>Infliximab</i>	++	++
<i>Adalimumab</i>	+/++	++

Θεραπευτικό πρωτόκολλο ΕΟΦ για την ψωριασική αρθρίτιδα

Α. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- **Ήπια** ΜΣΑΦ/ενδοαρθρικές ενέσεις κορτικοστεροειδών (προσοχή στην περιοχή των ψωριασικών πλακών)
- **Μέτρια ή σοβαρή**
 - α' εκλογής Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (λεφλουνομίδη, μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, κυκλοσπορίνη)
 - β' εκλογής Αντί-TNF παράγοντες (επί αποτυχίας σε ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου φάρμακο ή επί παρουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων*)

Γ. ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΔΑ

- **Ήπια** ΜΣΑΦ, τοπικές ενέσεις κορτικοστεροειδών
- **Μέτρια** Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα
(επί συνύπαρξης ενεργότητας νόσου)
- **Σοβαρή** αναστολείς TNF

Δ. ΕΝΘΕΣΙΤΙΔΑ

- **Ήπια** ΜΣΑΦ, τοπικές ενέσεις κορτικοστεροειδών
- **Μέτρια** Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα
- **Σοβαρή** Αναστολείς TNF

Θεραπεία ψωρίασης & ψωριασικής αρθρίτιδας κατά GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)

Κατάσταση		Κατηγορία απόδειξης
Περιφερική αρθρίτιδα	Ελαφρά	A
Μέτρια ή σοβαρή		D
Δερματική νόσος	Μέτρια ως σοβαρή	A
Προσβολή ονύχων		B
Προσβολή ΣΣ	Ελαφρά ως μέτρια	A
Ενθεσίοιδα	Ελαφρά	D
Μέτρια		D
Σοβαρή		A
Δακτυλίτιδα		A
Ανθεκτικότητα		D

Πριν την έναρξη θεραπείας με κυκλοσπορίνη:

Έλεγχος πιθανής έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, τον HBV ή τον HCV· αποκλεισμός οικογενούς νεφροπάθειας



Αρχικές τιμές ΑΠ, κρεατινίνης ορού *(2 μετρήσεις)* & βασικής βιοχημείας



Αξιολόγηση παραγόντων που μπορεί να αυξήσουν τη νεφροτοξικότητα *(παχυσαρκία, μεγάλη ηλικία, άλλα νεφροτοξικά φάρμακα, ΣΔ)*



Κατάλληλη αντισύλληψη στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας



Τακτική παρακολούθηση ΑΠ & βιοχημικών παραμέτρων

Δεδομένα για την ασφάλεια Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με *μη ελεγχόμενη ΑΥ*, νεφρική νόσο, σοβαρές λοιμώξεις ή ιστορικό κακοήθειας, εκτός από βασικοκυτταρικό Ca (αποδείξεις επιπέδου IV)

Η κυκλοσπορίνη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με υψηλή αθροιστική δόση προηγούμενης θεραπείας PUVA (αποδείξεις επιπέδου III)

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι συνήθως *αναστρέψιμη* με διακοπή της θεραπείας, ενώ η *χρόνια* βλάβη μπορεί να είναι *μόνιμη*

Γενικά, εφόσον η κυκλοσπορίνη χορηγείται σε δόση $\leq 5 \text{ mg/kg/d}$ και τα επίπεδα κρεατινίνης ορού του ασθενούς παρακολουθούνται προσεκτικά, ώστε να μην αυξηθούν $>30\%$ σε σχέση με την *αρχική* τιμή, αν υπάρξουν παρενέργειες από τους νεφρούς θα αναστραφούν πλήρως με τη διακοπή του φαρμάκου

Αν διαπιστωθεί ΑΥ, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά **25%-50%** ή να χορηγηθούν αντιυπερτασικά (αποδείξεις επιπέδου IV)· οι αποκλειστές διαύλων Ca^{+2} της τάξης της διυδροπυριδίνης είναι η θεραπεία εκλογής (αποδείξεις επιπέδου IIB)

Η ΑΠ και τα επίπεδα ουρίας & κρεατινίνης ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στις εβδομάδες 2, 4, 6 & 8 και κάθε μήνα ακολούθως

Δεδομένα για την ασφάλεια Σουλφασαλαζίνη

- Κλινικό αποτέλεσμα μικρής χρονικής διάρκειας
- Μεσαίο επίπεδο τοξικότητας

- Δραστικό σε ήπιες περιπτώσεις ψωρίασης και ΨΑ
- Αντένδειξη σε ανεπάρκεια G6PD
- Τοξικότητα: μυелоκαταστολή, γαστρεντερικό, CNS
- Δοσοεξαρτώμενη δράση
- Έλεγχος λευκών αιμοσφαιρίων κάθε 2-4 εβ. Για 3 μήνες και μετά κάθε 12 εβ.

Δεδομένα για την ασφάλεια Μεθοτρεξάτη

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Πολυετής κλινική εμπειρία• Επιθυμητή θεραπεία για μακροχρόνια χορήγηση• Αποδεδειγμένη δράση σε ήπια και σοβαρή ΨΑ | <ul style="list-style-type: none">• Εργαστηριακός έλεγχος κάθε 4-8 εβ.• Τοξικότητα: ηπατοτοξικότητα, μυелоκαταστολή, πνευμονική ίνωση |
|---|--|

Δεδομένα για την ασφάλεια Λεφλουνομίδη

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Μεγάλη κλινική εμπειρία• Προφίλ ασφαλείας γνωστό από τη ΡΑ• Αποδεδειγμένη δράση σε ήπια και σοβαρή ΨΑ | <ul style="list-style-type: none">• Εργαστηριακός έλεγχος κάθε 4-8 εβ.• Τοξικότητα: ηπατοτοξικότητα, μυелоκαταστολή, πνευμονική ίνωση, γαστρεντερικό, εξανθήματα, αύξηση της ΑΠ |
|---|--|

Συνδυαστική χορήγηση



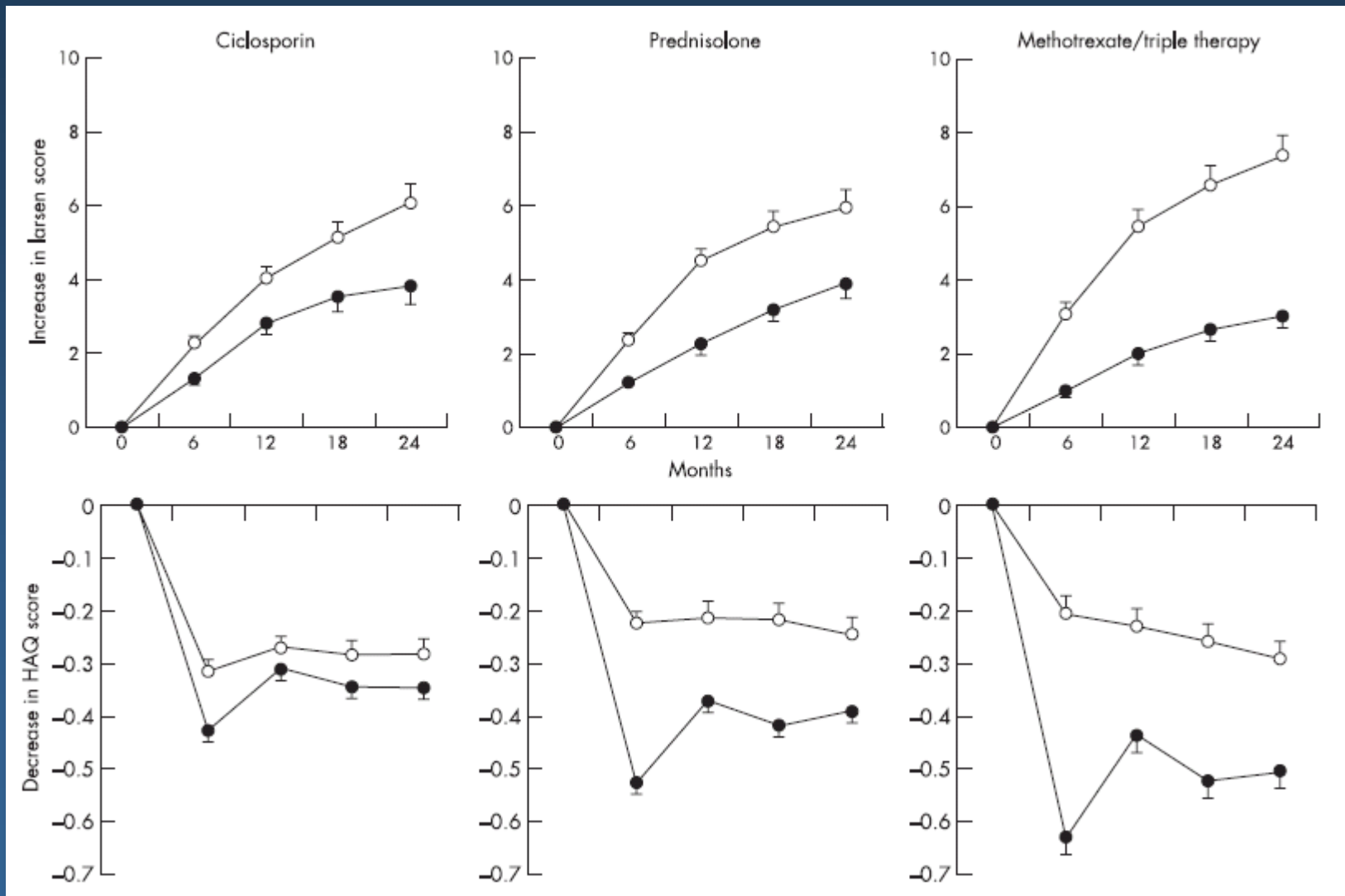
↑ αποτελεσματικότητας



↓ τοξικότητας



Ποια η αξία της συνδυαστικής θεραπείας στην πρώιμη ΡΑ; Η μελέτη CARDERA (Combination Anti-Rheumatic Drugs in Early Rheumatoid Arthritis)



Ποια είναι η επίδραση της συνδυαστικής θεραπείας στην ακτινολογική εξέλιξη της ΡΑ;

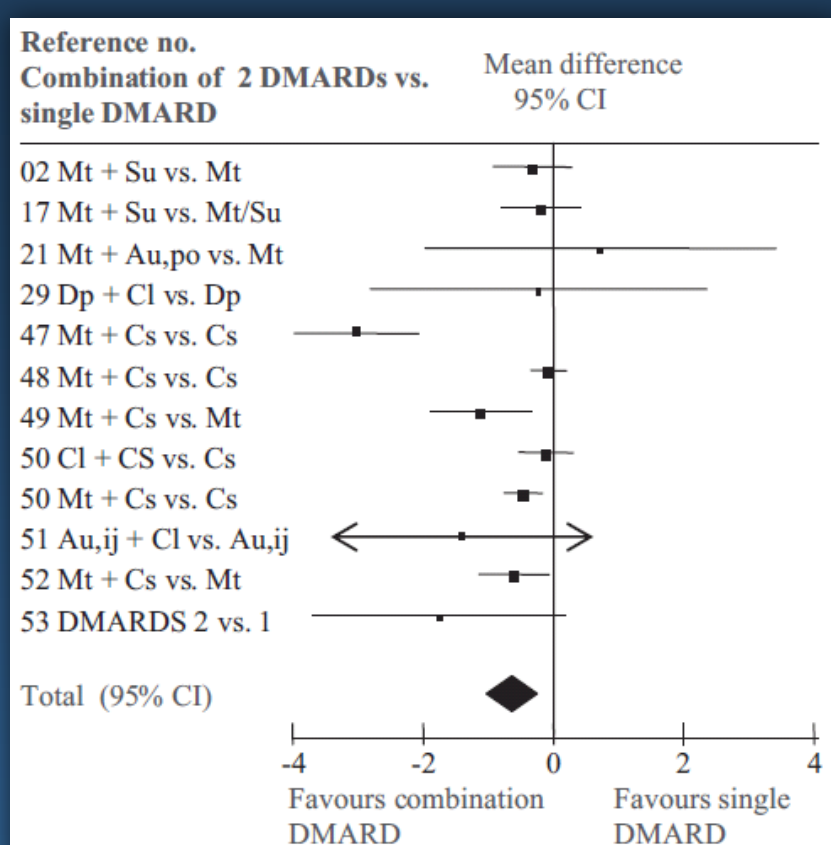
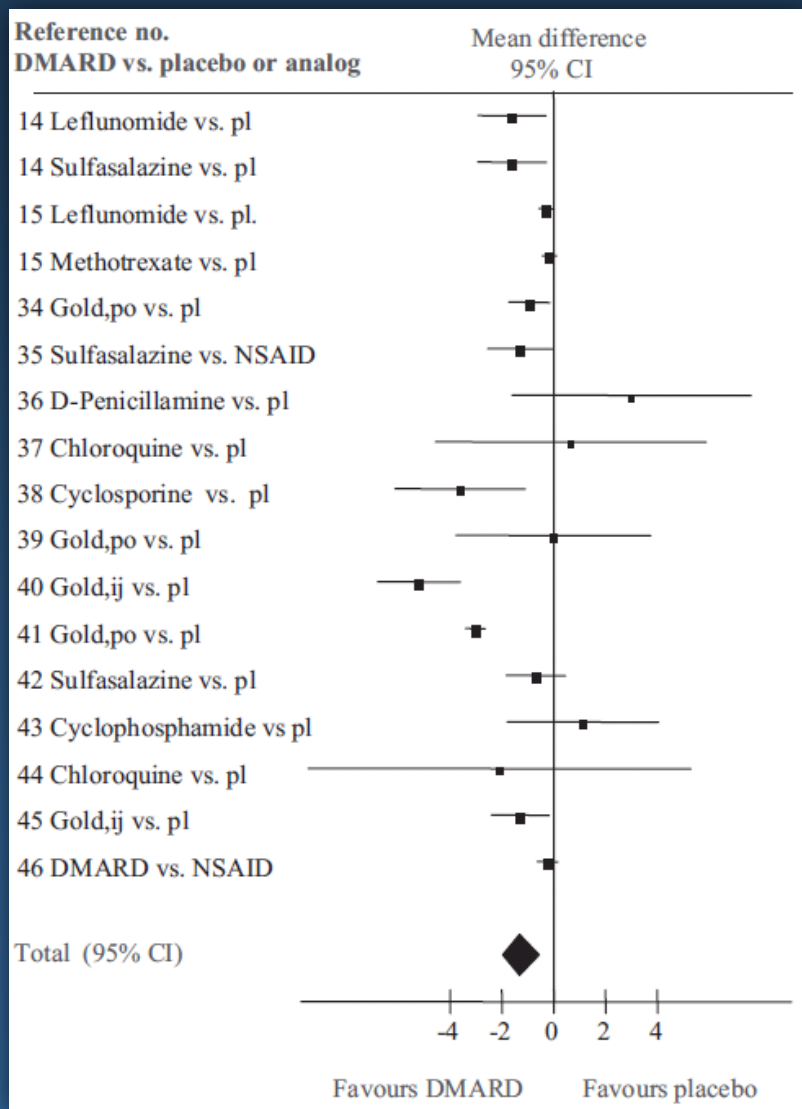


Figure 2. Forest plot of the findings of the meta-analysis of studies of 2 disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) versus 1 DMARD. The DMARDs that were used in the studies reported in reference 53 were methotrexate (Mt) and/or sulfasalazine (Su) and/or chloroquine (Cl) versus methotrexate or sulfasalazine or chloroquine. 95% CI = 95% confidence interval; Au = gold; po = per os; Dp = D-penicillamine; Cs = cyclosporin A; ij = injectable.

Ο ταχύς έλεγχος της ενεργότητας της νόσου από τη συνδυαστική θεραπεία στα αρχικά στάδια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση των αρθρικών βλαβών

Annals of Internal Medicine

ARTICLE

Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis

A Randomized Trial

Yvonne P.M. Goekoop-Ruiterman, MD; Jeska K. de Vries-Bouwstra, MD; Cornelia F. Allaart, MD; Derkjen van Zeben, MD; Pit J.S.M. Kerstens, MD; J. Mieke W. Hazes, MD; Aelko H. Zwinderman, PhD; André J. Peeters, MD; Johanna M. de Jonge-Bok, MD; Constant Mallée, MD; Wim M. de Beus, MD; Peter B.J. de Sonnaville, MD; Jacques A.P.M. Ewals, MD; Ferdinand C. Breedveld, MD; and Ben A.C. Dijkmans, MD

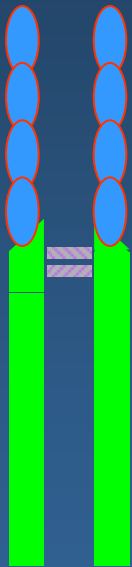
Conclusions: Currently available antirheumatic drugs can be highly effective in patients with early rheumatoid arthritis in a setting of tight disease control. Initial combination therapies seem to provide earlier clinical improvement and less progression of joint damage, but all treatment strategies eventually showed similar clinical improvements. In addition, combination therapy can be withdrawn successfully and less treatment adjustments are needed than with initial monotherapies.

Συνδυασμοί θεραπείας με DMARD's

- Ο συνδυασμός DMARDs είναι τις περισσότερες φορές επιβεβλημένος
 - Μικρότερες δόσεις από 2 DMARDs δεν αυξάνουν τα επίπεδα τοξικότητας
 - Επιτυγχάνεται μακροχρόνιο θεραπευτικό αποτέλεσμα
 - Βελτίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία
- Πιθανοί συνδυασμοί
 - Methotrexate/sulfasalazine
 - Cyclosporine/methotrexate
 - Leflunomide/methotrexate
 - Cyclosporine/leflunomide

TNF-Targeted Biologic Agents

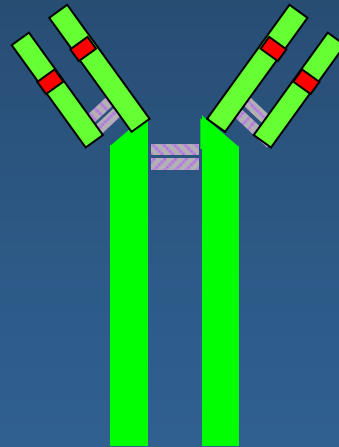
p75-human-TNF-
receptor-IgG1-
Fc-fusion protein



Etanercept
(*Enbrel*[®])

-cept
receptor

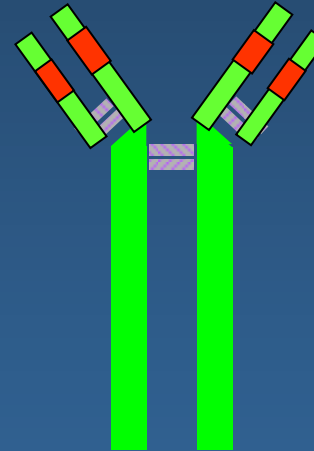
Human
monoclonal
TNF- α -antibody



Adalimumab
(*Humira*[®])

-umab
humanized

Chimeric
monoclonal
TNF- α -antibody



Infliximab
(*Remicade*[®])

-ximab
chimeric

Specific
Binding
Site

Human
IgG1-Fc-
Part

Etanercept in Psoriatic Arthritis (PsA)

- 6-month, double-blind, placebo-controlled, randomized trial in 205 patients with active PsA (≥ 3 swollen and tender joints)
- Etanercept 25 mg twice weekly sc or placebo
- Prednisone ≤ 10 mg/day allowed
- MTX ≤ 25 mg/week allowed (stratification based on use or non-use of MTX)

Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD,
Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, et al.

Open-label study of infliximab treatment for
psoriatic arthritis: clinical and magnetic
resonance imaging measurement of reduction
of inflammation

Arthritis Rheum 2002;47:506-12

AY Goedkoop et al.

Early effects of tumour necrosis factor a blockade
on skin and synovial tissue in patients with active
psoriasis and psoriatic arthritis

Ann Rheum Dis 2004;63:769-773

Συνδυασμοί Θεραπείας

Treatment of PsA with Etanercept, Methotrexate, and Cyclosporine A

Gul U, Gonul M, Kilic A, et al. Clin ther 2006;28(2):251-4

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Περιφερική αρθρίτιδα

- NSAIDs
- Στεροειδή (ΕΑ)
- DMARDs
MTX, CsA
LF, SSZ

Αξονική προσβολή

- NSAIDs
- φυσικοθεραπεία

Δακτυλίτιδα

- NSAIDs
- Στεροειδή (Τ)

Ενθεσίτιδα

- NSAIDs
- Στεροειδή (Τ)

Αντι-TNFα θεραπεία

Συνδιασμοί θεραπείας

