



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ
ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ
(ΕΠΕΜΥ)

8^ο Ετήσιο Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ

Ολοκληρωμένη διαχείριση των Αυτοάνοσων Φλεγμονωδών
Νοσημάτων και των άλλων Μυοσκελετικών Παθήσεων

21-24
Απριλίου
2016

Avra
Imperial
Χανιά



«Η θέση της κυκλοσπορίνης στην δερματολογία»

Μαρίνα Παπουτσάκη MD, PhD

Δερματολόγος

Επιμελήτρια Α'

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική

Νοσοκομείο Δερματολογικών Παθήσεων, «Ανδρέας Συγγρός»



Κυκλοσπορίνη

- ✚ Λιπόφιλο κυκλικό ενδεκαπεπτίδιο που απομονώθηκε από τον μύκητα *Tolypocladium Inflatum* Gams
- ✚ Η ανακάλυψή της το 1971 εισήγαγε μία νέα εποχή στην ανοσοφαρμακολογία
- ✚ Ήταν το πρώτο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο το οποίο είχε την δυνατότητα ανοσορύθμισης των Τ-λεμφοκυττάρων, χωρίς υπερβολική μυελοτοξικότητα, επιτρέποντας την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αππόριψης στις μεταμοσχεύσεις οργάνων
- ✚ Από το 1979 η χρήση της επεκτάθηκε σε μία σειρά από θεωρούμενα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ψωρίαση





Κυκλοσπορίνη

Κλινικές εφαρμογές

- + Ψωρίαση
- + Ατοπική δερματίτιδα
- + Γαγγρενώδες πυόδερμα
- + Ομαλό λειχήνα
- + Ανθεκτική χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση
- + Χρόνια δερματίτιδα χειρών-ποδών





Κυκλοσπορίνη

Κλινικές εφαρμογές

- + Νόσος Αδαμαντιάδη- Bechet's
- + Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές
- + Κοινή πέμφιγα
- + Epidermolysis bullosa acquisita
- + N. Hailey-Hailey
- + Γυροειδής αλωπεκία
- + Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- + Σκληρόδερμα
- + Δερματομυοσίτιδα
- + Αντίδραση ξενιστή- μοσχεύματος (GVD)





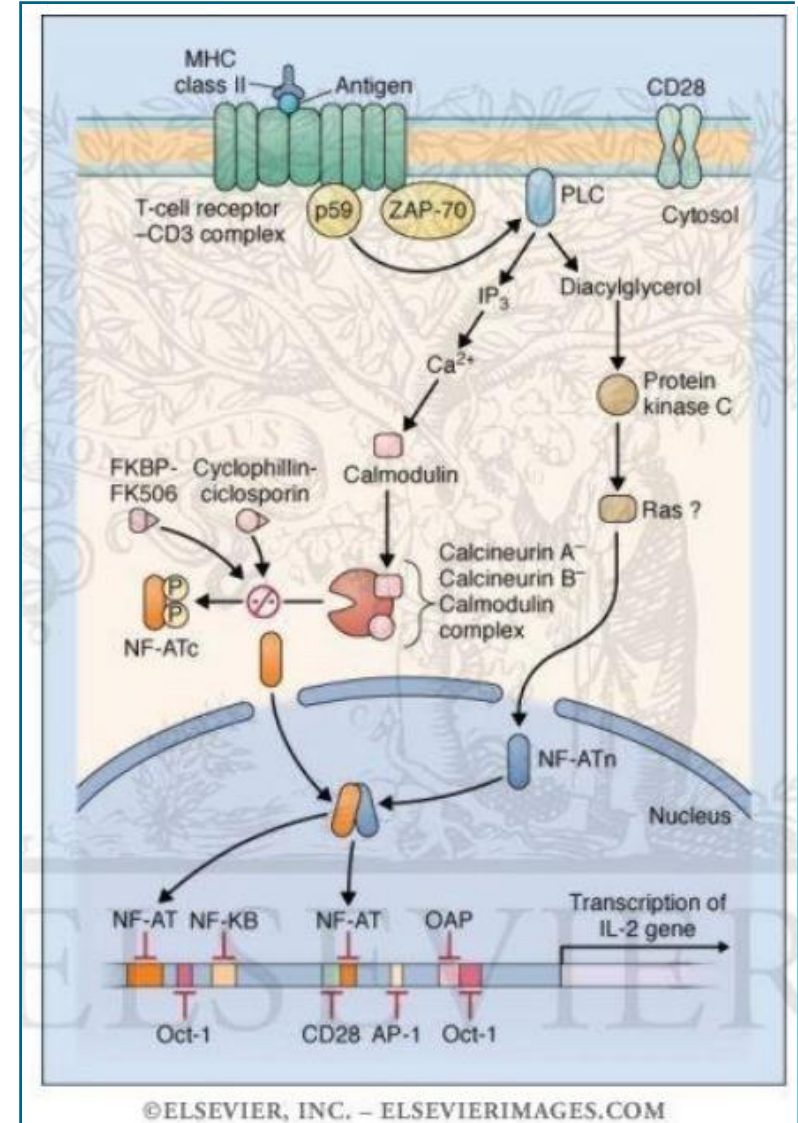
Κυκλοσπορίνη

Τρόπος δράσης

✚ Η δράση της κυκλοσπορίνης είναι διττή δεδομένου ότι στοχεύει:

- τις ανοσολογικές
- τις φλεγμονώδεις

παραμέτρους των αυτοάνοσων νοσημάτων





Κυκλοσπορίνη

Τρόπος δράσης

- + Σύνδεση με την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη κυκλοφιλίνη → σύμπλεγμα → αναστολή της καλσινευρίνης → αναστολή προφλεγμονωδών κυττοκινών (κυρίως IL-2) → αναστολή περαιτέρω ενεργοποίησης & πολλαπλασιασμού των T-λεμφοκυττάρων → δράση επιλεκτικά ανοσοκατασταλτική
- + Αναστολή ενεργοποίησης & πολλαπλασιασμού CD4+ & CD8+ λεμφοκυττάρων
- + Αναστολή παραγωγής Th-17 λεμφοκυττάρων
- + Αναστολή αντιγονοπαρουσιαστικής λειτουργίας κυττάρων Langerhans
- + Αναστολή αποκοκκίωσης μαστοκυττάρων



Κυκλοσπορίνη

Ψωρίαση

- ✚ Στην ψωρίαση ο δυσλειτουργικός ρόλος του ανοσιακού συστήματος του ψωριασικού ασθενούς, ιδιαίτερα μέσω T-εξαρτώμενων μηχανισμών, θεωρείται πρωταρχικής σημασίας στην υποκείμενη παθογένεια της.
- ✚ Η κυκλοσπορίνη ως ανοσοκατασταλτικό φάρμακο, ικανό να αναστέλλει την ανοσολογική απόκριση λόγω απενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων, εύλογα θεωρείται αποτελεσματική (gold standard) στην συστηματική θεραπεία της ψωρίασης, τόσο στην φάση εφόδου όσο και στην φάση συντήρησης.



Κυκλοσπορίνη

Ενδείξεις

- + Μέτρια-σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση
(PASI>10, BSA>10 ή DLQI>10)
- + Οξεία ενεργός μορφή ψωρίασης
- + Ανθεκτική μορφή ψωρίασης στην τοπική ή άλλη αγωγή
- + Σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς
- + Ειδικές μορφές:
 - ερυθροδερμική
 - φλυκταινώδης
 - ψωρίαση ονύχων
 - ακροφλυκταίνωση
 - ψωριασική αρθρίτιδα



Κυκλοσπορίνη

Επιλογή ασθενούς

+ Στην καθημερινή πρακτική πρέπει να ληφθούν υπ' όψη οι παρακάτω παράγοντες:

+ Ηλικία

+ Φύλο

+ Πορεία και ενεργότητα της νόσου

+ Προηγούμενες θεραπείες

+ Έξαρση της νόσου

+ Ψωριασική αρθρίτιδα



Κυκλοσπορίνη

Κλινικά πλεονεκτήματα

- + Η κυκλοσπορίνη σε σύγκριση με τα κλασικά ανοσοκατασταλτικά υπερέχει για τους παρακάτω λόγους:
 - + Απουσία μυελοτοξικότητας
 - + Ταχεία δράση
 - + Εύκολη χρήση
 - + Δεν είναι μεταλλαξιογόνος και δεν προκαλεί βλάβες στο DNA
 - + Δεν επιρεάζει την γονιμότητα και δεν είναι τερατογόνος
 - + Ασφαλής στα παιδιά
 - + Δεν συσσωρεύεται στον οργανισμό



Κυκλοσπορίνη

Αντενδείξεις

Απόλυτες αντενδείξεις :

- ✚ Νεφρική δυσλειτουργία
- ✚ Μη καλά ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση
- ✚ Σοβαρές λοιμώξεις
- ✚ Ιστορικό νεοπλασιών (BCC,SSC)
- ✚ Νεοπλασίες
- ✚ Ταυτόχρονη θεραπεία PUVA
- ✚ *(Έκθεση στον ήλιο)*



Κυκλοσπορίνη

Αντενδείξεις

Σχετικές αντενδείξεις :

- ✚ Προηγούμενες θεραπείες με πιθανή καρκινογόνο δράση
- ✚ Ψωρίαση προκαλούμενη από λοιμώξεις ή φάρμακα
- ✚ **Ηπατική νόσο**
- ✚ Αυξημένο ουρικό οξύ
- ✚ Υπερκαλιαιμία
- ✚ Ταυτοχρονη θεραπεία με άλλα νεφροτοξικά, ρετινοειδή ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, φωτοθεραπεία
- ✚ Εγγυμοσύνη/θυλασμός
- ✚ Εβολιασμός με ζώντα εμβόλια
- ✚ Επιληψία



Κυκλοσπορίνη

Δοσολογία-συχνότητα χορήγησης

Δοσολογία και συχνότητα χορήγησης

- ✚ Αρχική δόση : 2.5-3 mg/Kg την ημέρα σε δύο δόσεις ημερησίως
 - Αν η ανταπόκριση του ασθενούς δεν είναι ικανοποιητική μετά από 4-6 εβδομάδες θεραπείας αυξάνουμε τη δόση σε 5mg/Kg την ημέρα.
 - Διακοπή του φαρμάκου στην περίπτωση που με την μέγιστη δόση δεν υπάρχει κλινική βελτίωση στις 4-6 εβδομάδες.
- ✚ *Αρχική δόση : 5 mg/Kg την ημέρα σε δύο δόσεις ημερησίως προοδευτικά μειούμενο.

Σε ασθενείς με βαριά νόσο που απαιτείται ταχεία αποτελεσματικότητα



Κυκλοσπορίνη

Θεραπευτικό σχήμα

- + Διακοπτόμενο
- + Συνεχές



Κυκλοσπορίνη

Θεραπευτικό σχήμα

Βραχυπρόθεσμη διαλείπουσα θεραπεία: για 2-4 μήνες ($\leq 12-16$ εβδ.)

- Κυκλική: μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα
- Διακοπή: άλλα φάρμακα για λίγους μήνες
- Ελαχιστοποίηση παρενεργειών λόγω $\downarrow$ συνολικής δόσης φαρμάκου
- Ως συντήρηση ασθενών με βαριάς μορφής ψωρίαση που θα χρειαστεί να λάβουν ξανά Cy στο μέλλον
- Ως άμεση επέμβαση σε δύσκολες ψωριάσεις (πχ. γενικευμένη φλυκταινώδης) λόγω ταχείας έναρξης δράσης $\rightarrow$ χρόνος σε άλλες θεραπείες (ρετινοειδή, MTX, βιολογικοί) να αρχίσουν να δρουν

Μακροπρόθεσμη συνεχής θεραπεία: για 1-2 έτη

- Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται & δεν ελέγχονται με κανένα άλλο φάρμακο ή που υποτροπιάζουν αμέσως μετά τη διακοπή της αγωγής
- Δόση 0,5-3 mg/kg/24h
- Στενότερη παρακολούθηση λόγω κινδύνου παρενεργειών



Κυκλοσπορίνη

Δοσολογία-συχνότητα χορήγησης

Therapeutic recommendations

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is intended we recommend CSA.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term treatment we suggest CSA only in selected patients.	↑	Strong consensus	Expert opinion
In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.	↑	Consensus	Expert opinion
In case a longer treatment is needed, we suggest the consultation with a nephrologist.	↑	Consensus	Expert opinion
Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter.	↑	Weak consensus	Evidence and consensus based



Κυκλοσπορίνη

Έλεγχος του ασθενούς προ της έναρξης

Pre-treatment

- Objective assessment of the disease (such as PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (such as DLQI/ Skindex-29 or -17)
- History and clinical examination should focus on previous and concomitant diseases (e.g. arterial hypertension; severe infections; malignancies, including cutaneous malignancies; renal and liver diseases) and concomitant medication (see Drug interactions, long version)
- Measurement of blood pressure on two separate occasions
- Laboratory controls (see Table 3)
- Reliable contraception (cave: reduced efficacy of progesterone-containing contraceptives)
- Regular gynaecologic screening according to national guidelines
- Consultation on vaccination; susceptibility to infections (take infections seriously, seek medical attention promptly); drug interactions (inform other treating physicians about therapy); avoidance of excessive sun exposure; use of sunscreens



Κυκλοσπορίνη

Έλεγχος του ασθενούς κατά την θεραπεία

During treatment

In uncomplicated long-term therapy with low-dose ciclosporin (CSA; 2.5–3 mg/kg daily), follow-up intervals may be extended to two months or more. Shorter intervals may be needed in patients with risk factors, dose increases, or those who must take concomitant medications that are likely to contribute to ADR. In selected patients with intermittent and short-term treatment, less strict monitoring (regular checking of blood pressure and creatinine level) may be sufficient.

- Objective assessment of the disease (such as PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (such as DLQI/Skinex-29 or -17)
- Clinical examination should focus on the status of skin and mucous membranes (hypertrichosis, gingival changes), signs of infections, gastrointestinal or neurological symptoms (tremor, dysaesthesia) and musculoskeletal/joint pain
- Repeat recommendation for sun avoidance and sun protection
- Check of concomitant medication
- Measurement of blood pressure
- Laboratory controls (see Table 3)
- Reliable contraception
- Regular gynaecologic screening according to national guidelines
- If creatinine is significantly elevated and/or patient on therapy for >1 year, perform creatinine clearance (or creatinine-EDTA clearance where available).
- Determination of the CSA level is recommended in individual cases.



Κυκλοσπορίνη

Εργαστηριακός έλεγχος

Table 3 Recommended lab controls – ciclosporin

Diagnostics	Period in weeks					
	Pre-treatment	2	4	8	12	16
Full blood count*	x	x	x	x	x	x
Liver values**	x	x	x	x	x	x
Electrolytes***	x	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x	x	x
Urine status	x		x			x
Uric acid	x		x	x	x	x
Pregnancy test (urine)	x					
Cholesterol, triglycerides	x****			x		x
Magnesium*****	x			x		x
HBV/HCV	x					
HIV	x					
<i>Not all tests may be necessary for all patients. Patient history, risk exposure and patient characteristics have to be taken into account. Further specific testing may be required according to clinical signs, risk and exposure.</i>						

*Erythrocytes, leucocytes, platelets.

**Transaminases, AP, γ GT, bilirubin.

***Sodium, potassium.

****Recommended two weeks before and on the day of treatment initiation (fasting).

*****Only with indication (muscle cramps).



Κυκλοσπορίνη

Έλεγχος του ασθενούς μετά την λήξη της θεραπείας

Post-treatment

- After discontinuation of CSA, patients should be followed up for skin cancer, especially in case of extensive prior therapeutic or natural UV exposure.



Κυκλοσπορίνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνάρτηση :

- + της δόσης
- + χρόνου χορήγησης

Very frequent	None
Frequent	Renal failure (dose-dependent); danger of irreversible renal damage (long-term therapy); hypertension; gingival hyperplasia; reversible hepatogastric complaints (dose dependent); tremor; weariness; headache; burning sensation in hands and feet; reversible elevated blood lipids (especially in combination with corticosteroids); hypertrichosis
Occasional	Seizures, gastrointestinal ulcerations, weight gain, hyperglycaemia, hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia, acne, anaemia
Rare	Ischemic heart disease, pancreatitis, motor polyneuropathy, impaired vision, defective hearing, central ataxia, myopathy, erythema, itching, leucopenia, thrombocytopenia
Very rare	Microangiopathic haemolytic anaemia, haemolytic uremic syndrome, colitis (isolated cases), papillary oedema (isolated cases), idiopathic intracranial hypertension (isolated cases)



Κυκλοσπορίνη

Επίδραση στην νεφρική λειτουργία

Η επίδραση στο νεφρό είναι δόσοεξαρτώμενη-χρόνοεξαρτώμενη-αναστρέψιμη ή μη.

- ✚ $\uparrow$ Cr 5-30% της αρχικής σε 1-10% των ασθενών, με 20% αυτών να παρουσιάζουν αύξηση $\sim 30\%$ (νεφροτοξικότητα)
- ✚ $\downarrow$ Clearance Cr $\sim 20\%$
- ✚ $\uparrow$ Ουρίας $\sim 50\%$
- ✚ $\downarrow$ Mg από 5-15%
- ✚ $\uparrow$ Ουρικό οξύ 5%
- ✚ Αρτηριακή υπέρταση 2-15% ασθενών



Κυκλοσπορίνη

Επίδραση στο ήπαρ και στο γαστρεντερικό

Η επίδραση στο ήπαρ είναι δόσο-εξαρτώμενη και αναστρέψιμη

- ✚ Ναυτία, διάρροια, μετεωρισμός 10-30%
- ✚ ↑ Χολερυθρίνης
- ✚ ↑ Τρανσαμινασών 30%
- ✚ ↑ Λιπιδίων 1-10%
- ✚ Υπερπλασία ούλων 15% (↑ κίνδυνος όταν συγχορηγείται με νιφεδιπίνη)
- ✚ Λόγω περιεκτικότητας 0,1 gr αλκοόλης σε κάθε 100 mg φαρμάκου, προσοχή στην χορήγηση σε ηπατική νόσο και αλκοολισμό.



Κυκλοσπορίνη

Λοιμώξεις

- ✚ Ως ανοσοκατασταλτική θεραπεία σχετίζεται με λοιμώξεις από μικρόβια, παράσιτα, ιούς και μύκητες
- ✚ Η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει έξαρση της ψωρίασης
- ✚ Σε περίπτωση λοίμωξης, συνηστάται διακοπή της κυκλοσπορίνης, θεραπεία της λοίμωξης και μετά συνέχιση της θεραπείας με κυκλοσπορίνη



Κυκλοσπορίνη

Προσοχή κατά την χρήση

- + Μείωση της αποτελεσματικότητας των αντισυλληπτικών με βάση προγεστερόνης
- + Αυξημένος κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων σε συγχορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών
- + Αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας με στατίνες
- + Πιθανά λιγότερο αποτελεσματικός ο εμβολιασμός
- + Άυξηση των επιπλοκών στην κύηση



Κυκλοσπορίνη

Χειρισμοί ανεπιθύμητων ενεργειών

+ $\uparrow$ κρεατινίνης $\geq 30\%$ αρχικής

- ενυδάτωση
- μείωση της δόσης κατά 25% σε $\uparrow$ κρεατινίνη έως 50%
- επανέλεγχος σε 30 ημέρες
- διακοπή επί επιμονή της διαταραχής

+ $\uparrow$ κρεατινίνης $\geq 50\%$ αρχικής

- μείωση της δόσης στο 50%
- επανέλεγχος σε 30 ημέρες
- διακοπή αν η $\uparrow$ κρεατινίνη $\geq 30\%$ αρχικής



Κυκλοσπορίνη

Χειρισμοί ανεπιθύμητων ενεργειών

- ✚ **$\uparrow$ ΑΠ $\geq 160\text{mmHg}$ σε 2 διαδοχικές μετρήσεις**
 - χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής ή αύξηση δόσης
 - μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης κατά 25% επί επιμονή της διαταραχής
 - διακοπή επί επιμονή της διαταραχής

- ✚ **Αντιυπερτασική αγωγή**
 - ανταγωνιστές ασβεστίου οδηγούν σε αύξηση επιπέδων κυκλοσπορίνης
 - β -αποκλειστές προκαλούν έξαρση της ψωρίασης
 - ACE-αναστολείς ή ανταγωνιστές AT2 προκαλούν υπερκαλιαιμία



Κυκλοσπορίνη

Χειρισμοί ανεπιθύμητων ενεργειών

- ✚ **Υπομαγνησισαιμία:** 200 mg/d και μεμονωμένος επανέλεγχος-απουσία νευρολογικής συμπτωματολογίας

- ✚ **Υπερκαλιαιμία:**
 - δίαιτα πτωχή σε κάλιο και ενυδάτωση (2-3 λίτρα ημερησίως)
 - μείωση της κυκλοσπορίνης κατά 25% επί μη ανταπόκρισης
 - !!!! Προσοχή καρδιακή αρρυθμία

- ✚ **Υπερουριχαιμία:**
 - δίαιτα πτωχή σε πούρινες και ενυδάτωση
 - μείωση της κυκλοσπορίνης κατά 25% επί μη ανταπόκρισης



Κυκλοσπορίνη

Χειρισμοί ανεπιθύμητων ενεργειών

✚ Άυξηση τρανσαμινασών:

- μείωση της κυκλοσπορίνης κατά 25% και επανέλεγχος σε 1 μήνα
- διακοπή επί μη ανταπόκρισης

✚ Άυξηση χοληστερίνης ή τριγλυκεριδίων:

- δίαιτα υπερλιπιδαιμίας
- μείωση της κυκλοσπορίνης κατά 25% επί μη ανταπόκρισης
- **Δεν** ενδείκνυται χορήγηση στατίνης ή φιβράτης λόγω αλληλεπίδρασης



Κυκλοσπορίνη

Αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 7

Σημαντικές αλληλεπιδράσεις κυκλοσπορίνης - (cyclosporine A - CSA)

Φάρμακο	Κωδικός	Μηχανισμός	Αποτέλεσμα
Ριφαμπικίνη	1	Αυξημένος μεταβολισμός CSA	Μείωση επιπέδων CSA - μειωμένη ανοσοκαταστολή
Φοσκαρνέτη	1	Πιθανή συνεργική νεφροτοξική δράση	Κίνδυνος νεφροτοξικότητας
Διγοξίνη	1	Άγνωστος	Αύξηση διγοξίνης στο πλάσμα, κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού
Στατίνες	1	Πιθανή μείωση του μεταβολισμού των στατινών	Αύξηση στατινών στο πλάσμα, κίνδυνος ραβδομυόλυσης
Υδαντοΐνη	1	Πιθανή μείωση της απορρόφησης της CSA ή αύξηση του μεταβολισμού της	Μείωση επιπέδων CSA - μειωμένη ανοσοκαταστολή
Ορλιστάτη	1	Πιθανή μείωση της απορρόφησης της CSA	Μείωση επιπέδων CSA - μειωμένη ανοσοκαταστολή
Αζόλες	2	Αναστολή μεταβολισμού CSA μέσω CYP3A4	Αύξηση CSA στο πλάσμα, κίνδυνος τοξικότητας



Κυκλοσπορίνη

Αλληλεπιδράσεις

Τερμπιναφίνη	2	Πιθανή αύξηση του μεταβολισμού της CSA	Μείωση επιπέδων CSA - μειωμένη ανοσοκαταστολή
Μακρολίδες	2	Πιθανώς αναστέλλεται ο μεταβολισμός της CSA και αυξάνεται η απορρόφηση της	Αύξηση CSA, κίνδυνος τοξικότητας
Κινολόνες	2	Άγνωστος Πιθανή αναστολή του μεταβολισμού της CSA	Αύξηση CSA, κίνδυνος τοξικότητας
Σουλφοναμίδες	2	Άγνωστος	Η δράση της CSA μπορεί να μειωθεί. Η p.o. χορήγηση σουλφοναμιδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας
Ιμιπενέμη σιλαστατίνη	2	Πιθανή συνέργεια των φαρμάκων	Αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ
β-αναστολείς	2	Πιθανή παρεμπόδιση του μεταβολισμού της CSA	Αύξηση CSA, κίνδυνος τοξικότητας



Κυκλοσπορίνη

Αλληλεπιδράσεις

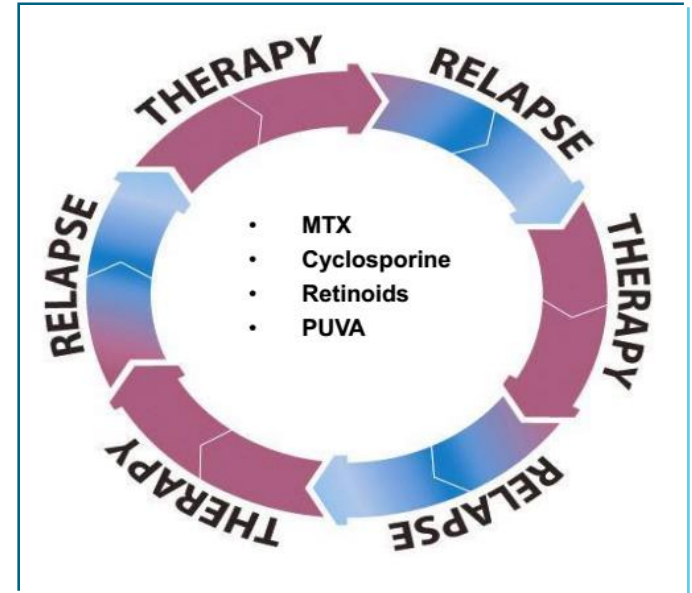
Διλτιαζέμη, βεραπαμίλη	2	Αναστολή μεταβολισμού CSA μέσω CYP3A4	Αύξηση CSA, κίνδυνος τοξικότητας
Αμιοδαρόνη	2	Πιθανή αναστολή μεταβολισμού της CSA	Αύξηση CSA, κίνδυνος τοξικότητας
Κολχικίνη	2	Άγνωστος	Διάφορα συμπτώματα από το ΓΕΣ, ηπατο-τοξικότητα, νεφροτοξικότητα, νευρομυϊκές διαταραχές
Μετοκλοπραμίδη	2	Πιθανή αυξημένη απορρόφηση της CSA	Αύξηση της CSA, κίνδυνος τοξικότητας
Καρβαμαζεπίνη	2	Αυξημένος μεταβολισμός της CSA	Μείωση επιπέδων CSA
Ανδρογόνα	2	Πιθανώς παρεμπόδιση μεταβολισμού της CSA μέσω CYP3A4	Αύξηση CSA, κίνδυνος τοξικότητας
Αναστολείς πρόσληψης σεροτονίνης	2	Πιθανώς παρεμπόδιση μεταβολισμού CSA μέσω CYP3A4	Αύξηση CSA, κίνδυνος τοξικότητας
Χυμός γκρέιπ φρουτ	2	Αναστολή μεταβολισμού CSA μέσω CYP3A4	Αύξηση CSA, κίνδυνος τοξικότητας



Κυκλοσπορίνη

Κυκλικές θεραπείες

- + Δεν υπάρχουν αυστηροί κανόνες στην κυκλική θεραπεία
- + Συνεργιστική δράση
- + Συνιστάται να έπεται των ρετινοϊδών 4 εβδομάδες
- + Δεν θα πρέπει να ακολουθεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία με MTX λόγω πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων παρενεργειών





Κυκλοσπορίνη

Θεραπεία γέφυρα

- + Χορήγηση ανάμεσα σε δύο βιολογικούς παράγοντες

- + Διακοπή πριν την έναρξη

- + Συγχορήγηση κατά την έναρξη και σταδιακή διακοπή

- + Συγχορήγηση με βιολογικούς παράγοντες

- + Βελτίωση αποτελεσματικότητας

- + Αντιμετώπιση «παράδοξων φαινομένων»



Κυκλοσπορίνη

Συνδιαστικές θεραπείες

Recommendation		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	o	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity



Κυκλοσπορίνη

Συνδιαστικές θεραπείες

DOI: 10.1111/jdv.13542

JEADV

ORIGINAL ARTICLE

Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology

E. Daudén,^{1,*} L. Puig,² C. Ferrándiz,³ J.L. Sánchez-Carazo,⁴ J.M. Hernanz-Hermosa⁵ on behalf of the Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology⁶

¹Dermatology Department, IIS-IP, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

²Dermatology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

³Dermatology Department, Hospital Germans Triás i Pujol, Barcelona, Spain

⁴Dermatology Department, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁵Dermatology Department, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain

*Correspondence: E. Daudén. E-mail: estebandauden@gmail.com



Κυκλοσπορίνη

Συνδιαστικές θεραπείες

DOI: 10.1111/jdv.13542

JEADV

ORIGINAL ARTICLE

Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology

E. Daudén,^{1,*} L. Puig,² C. Ferrándiz,³ J.L. Sánchez-Carazo,⁴ J.M. Hernanz-Hermosa⁵ on behalf of the Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology⁶

¹Dermatology Department, IIS-IP, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

²Dermatology Department, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

³Dermatology Department, Hospital Germans Triás i Pujol, Barcelona, Spain

⁴Dermatology Department, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁵Dermatology Department, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain

*Correspondence: E. Daudén. E-mail: estebandauden@gmail.com



Κυκλοσπορίνη

Συνδιαστικές θεραπείες

Table 20 Rationale for combining classic systemic drugs with biologics for a limited period of time

- Improvement and maintenance of the therapeutic response
- Prevention of a relapse after withdrawal of the conventional systemic agent, before the biologic takes effect
- Acceleration of the initial response to the biologic
- Transitioning between treatments in the case of withdrawal due to failure or other causes

Table 21 Recommendations for transitioning from a classic systemic drug to a biologic

- When a biologic is started, the options for transitioning are the following:
 - Abrupt withdrawal of the previous systemic drug
 - Prior treatment can be discontinued abruptly in the case of fast-acting biologics such as infliximab or adalimumab
 - Abrupt withdrawal does not meet any criteria to be considered the best option
 - Overlapping of both drugs
 - Prior systemic treatment can be continued for a transition period in the case of slow-acting biologics
 - This is considered the best option
 - Washout period with the following qualifiers:
 - In clinical practice, it is often not possible to leave a washout period between therapies based on drug pharmacokinetics
 - In patients with severe disease activity, it is reasonable to transition from one therapy to another as quickly as possible
 - There is consistent disagreement on leaving a washout period as the best option.
- When replacing one treatment with another, the first dose of the new treatment should be given when the physician considers that the first one has failed (when a new dose of the former should have been administered)
- When transitioning from a systemic non-biologic to a biologic, it is appropriate to repeat the recommended screening tests before starting the biologic

Σας ευχαριστώ!

