

Βιολογικοί παράγοντες στη Δερματολογία

10^ο Συνέδριο
ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΛΛΟΓΟΥ
ΑΜΜΟΧΩΣΤΟΥ
ΓΑΛΗΝΟΣ



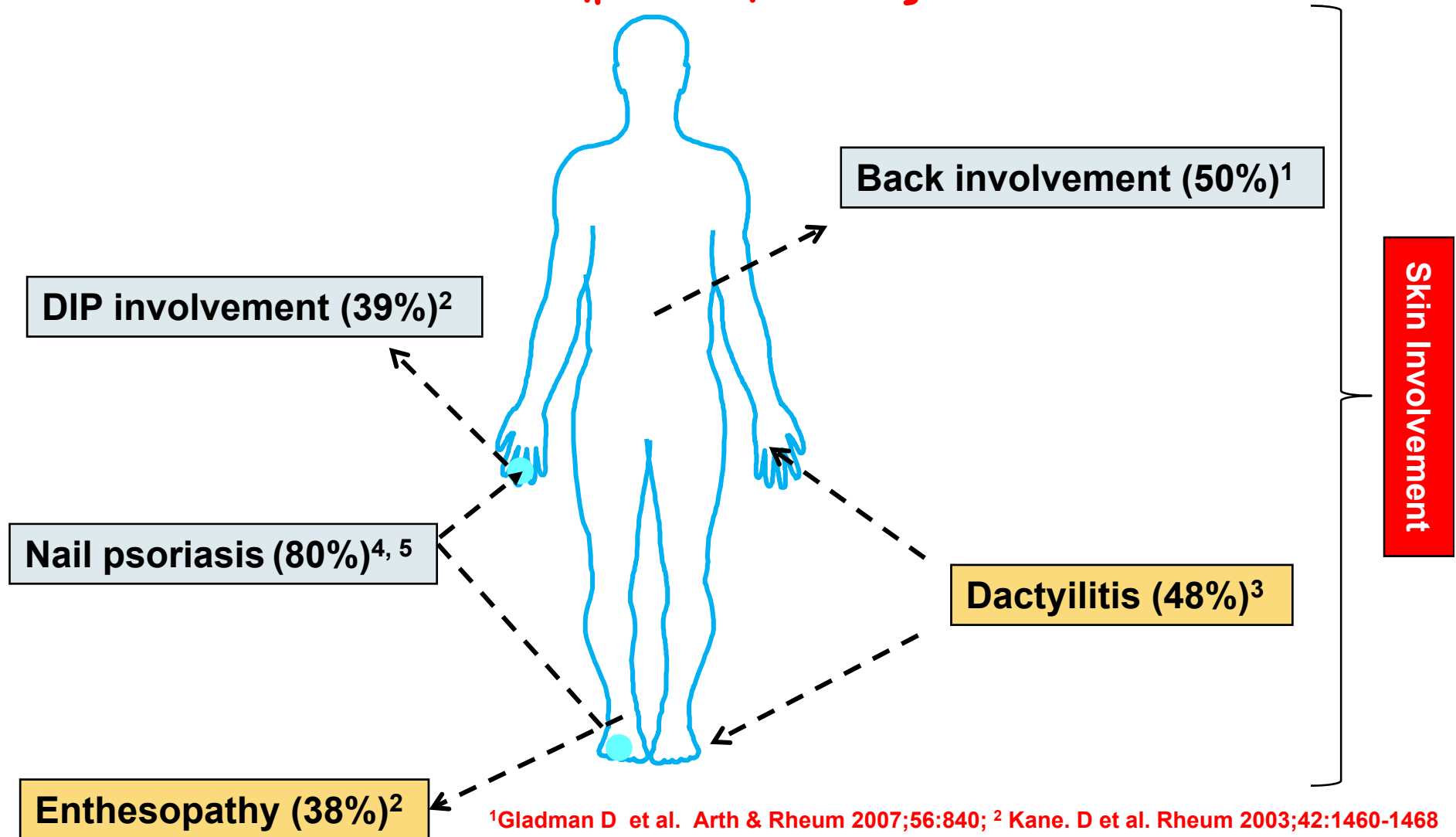
- Κυριακή Μποκή
- Λάρνακα 18-3-2017

Περιγραφή ομιλίας

- Τι είναι η ψωριασική νόσος και ψωριασική αρθρίτιδα;
- Είναι η διάγνωση εύκολη;
- «Μετρολογία»
- Παρακολούθηση και θεραπεία επί τη βάση ενδείξεων?
- Νέα θεραπευτικά μονοπάτια

Ψωριασική Αρθρίτις

Συστηματική νόσος

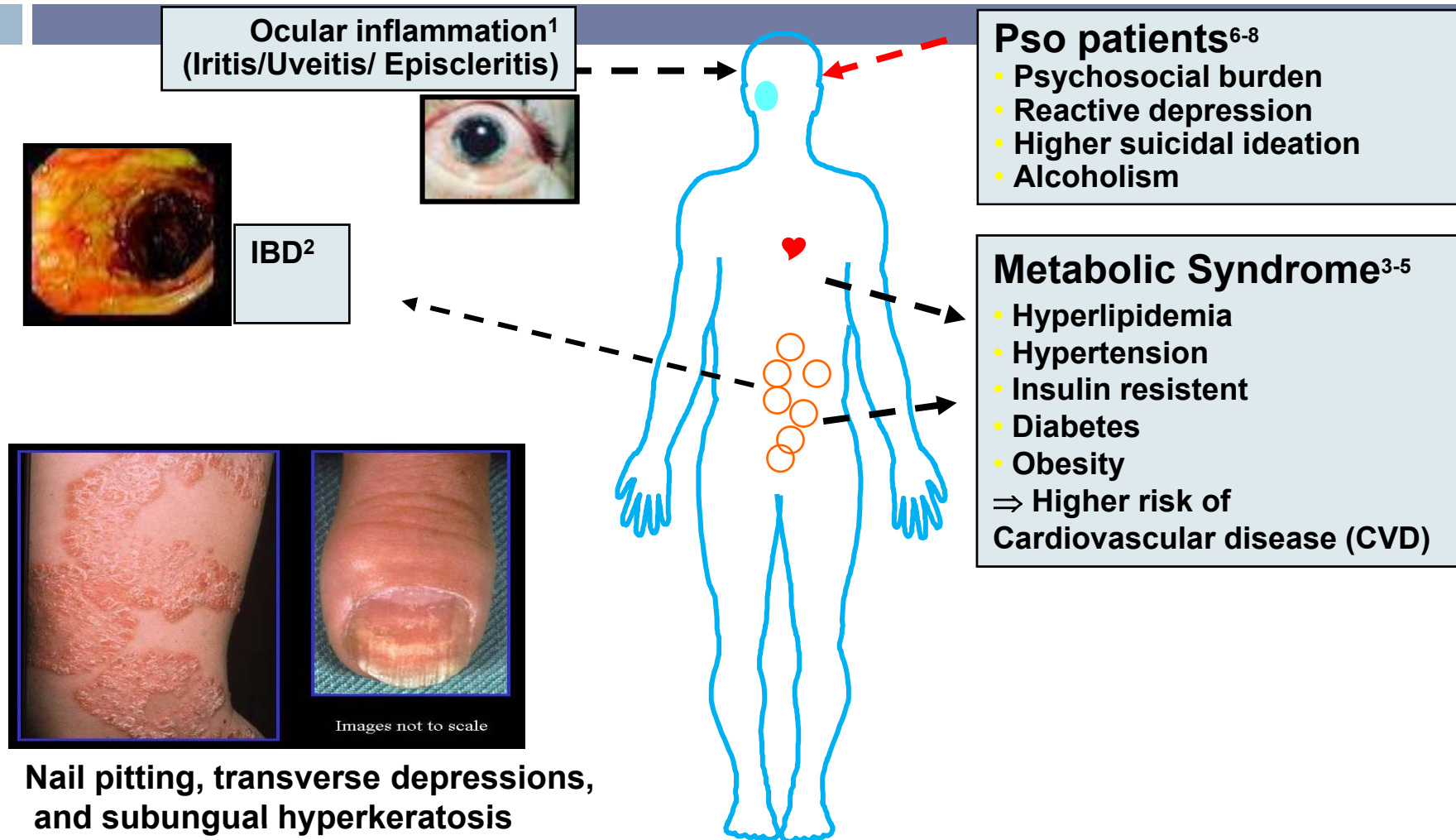


¹Gladman D et al. Arth & Rheum 2007;56:840; ² Kane. D et al. Rheum 2003;42:1460-1468

³ Gladman D et al. Ann Rheum Dis 2005;64:188-190; ⁴Lawry M. Dermatol Ther 2007;20:60-67

⁵Jiaravuthisan MM et al. JAAD 2007;57:1-27;

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις και συννοσηρότητα

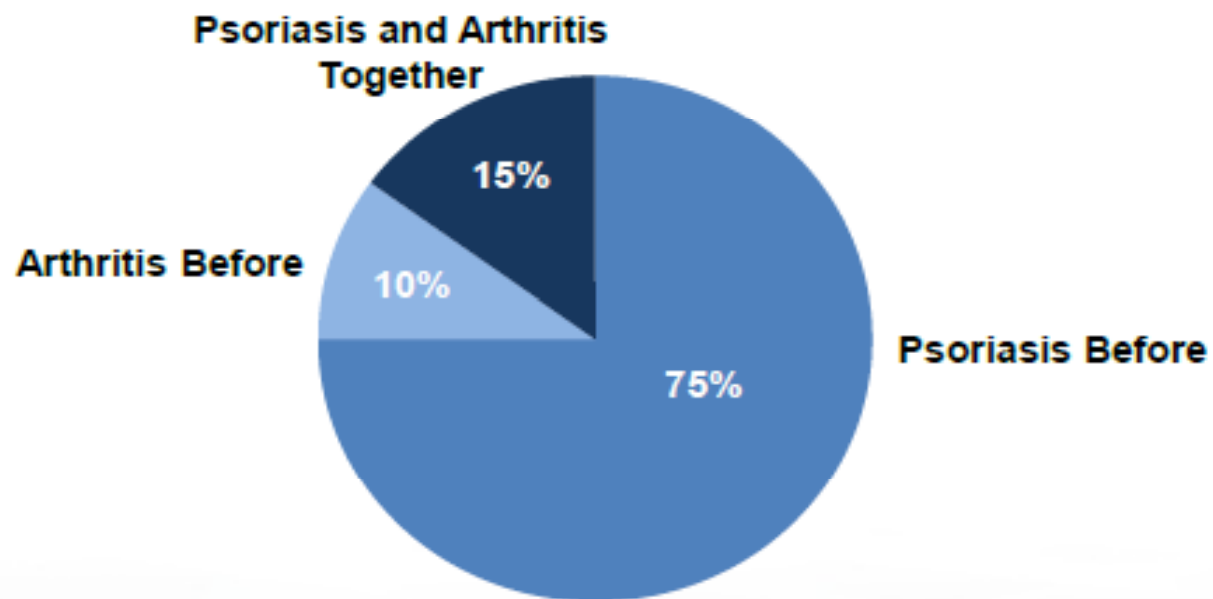


¹Qieiro et al. Semin Arth Rheum 2002;31:264; ²Scarpa et al. J Rheum 2000;27:1241; ³Mallbris et al. Curr Rheum Rep 2006;8:355;

⁴Neimann et al. J Am Acad Derm 2006;55:829; ⁵Tam et al. 2008;47:718; ⁶Kimball et al. Am J Clin Dermatol 2005;6:383-392;

⁷Naldi et al. Br J Dermatol 1992;127:212-217; ⁸Mrowietz U et al. Arch Dermatol Res 2006;298(7):309-319

The Relation between Psoriasis and PsA



Slide courtesy of Dr Lihi Eder.

Ψωρίαση: Φαινότυποι



Features of psoriasis strongly related with PsA

Scalp psoriasis

HR 3.89

95% CI (2.18-6.94)



Nail psoriasis

HR 2.93

95% CI (1.68-5.12)



Perianal or intrabuttock area

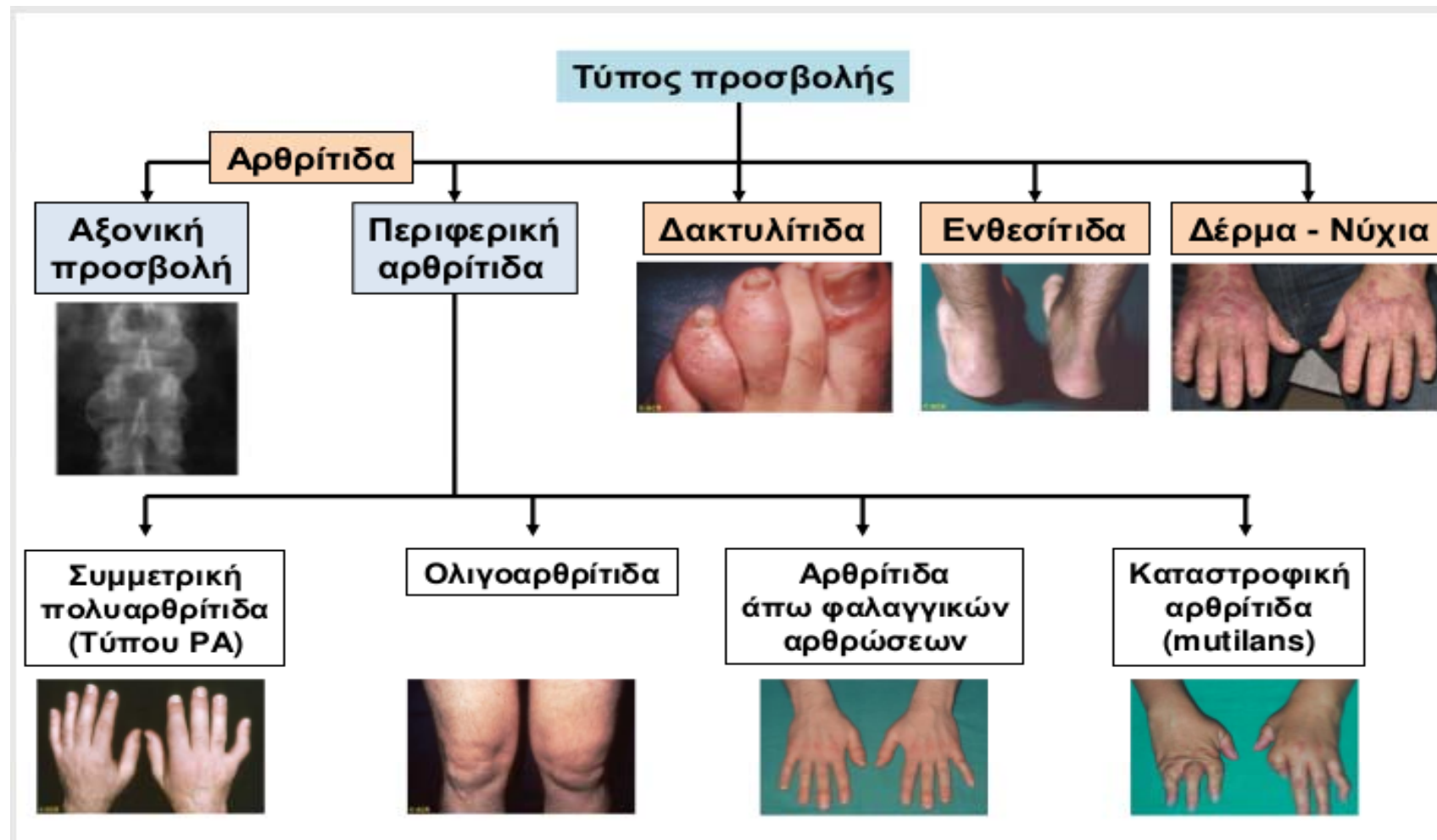
HR 2.35

95% CI (1.32-4.19)



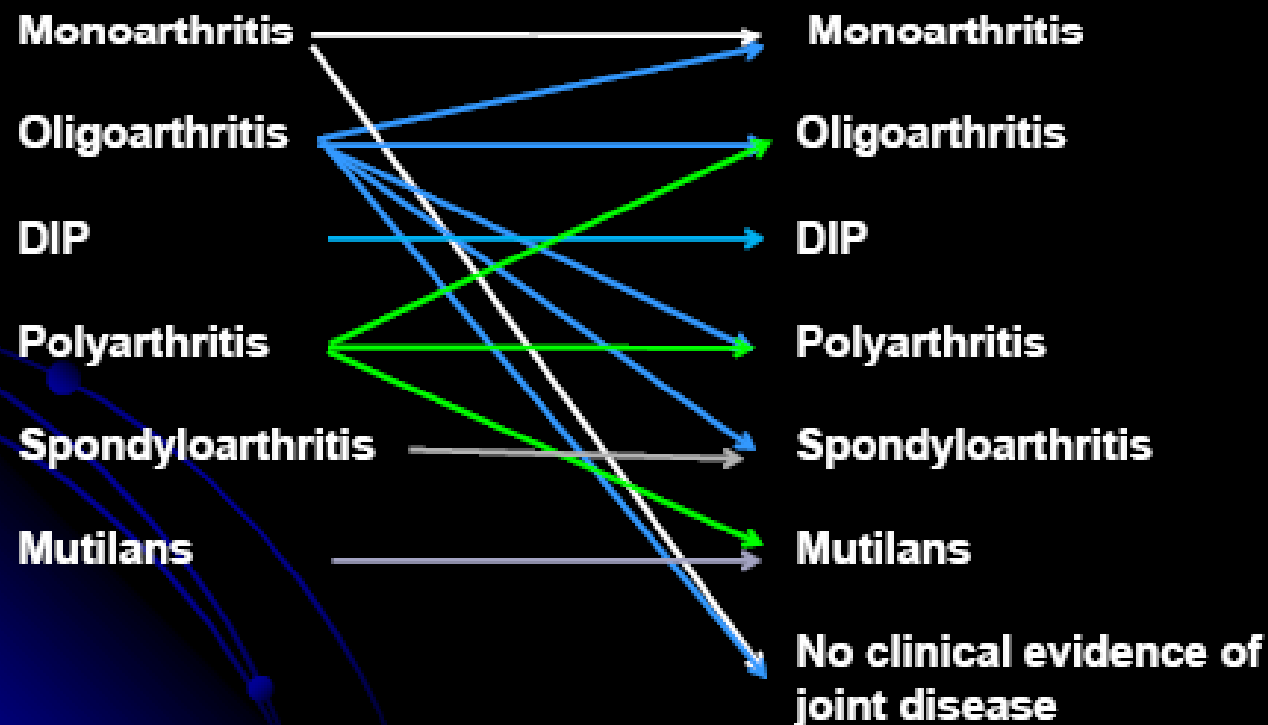
CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Κλινικό Φάσμα Ψωριασικής Αρθρίτιδας



Patterns may Change Over Time

Clinical subgroups at baseline and follow-up:



Κριτήρια ταξινόμησης CASPAR

Φλεγμονώδης αρθρίτιδα (αρθρώσεις, σπονδυλική
στήλη, ή ενθέσεις)

+ ≥ 3 από τα παρακάτω:

1. Τρέχουσα ψωρίαση*
2. Ιστορικό ψωρίασης (ατομικό ή οικογενειακό)
3. Τυπικές δυστροφικές βλάβες ονύχων
4. Αρνητικός RF με ELISA ή νεφελομετρία
5. Δακτυλίτιδα (ιστορικό ή τρέχουσα)
6. Ακτινογραφικά ευρήματα: περιαρθρική εναπόθεση νέου οστού όχι οστεόφυτα

Ευαισθησία 90%

Ειδικότητα 99%

*Τρέχουσα ψωρίαση: 2 - Τα άλλα κριτήρια βαθμολογούνται με 1

Metrology – Composite Disease Activity Tools

Table 3. Components of composite response measures.

	ACR	DAS 28	PsARC	DAPSA	CPDAI	PsAJAI	PASDAS	AMDF
Joint count (tender/swollen)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Patient global assessment (VAS)	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Pain (VAS)	✓			✓		✓		
Physical function (e.g., HAQ)	✓				✓	✓		✓
HRQoL					✓		✓	✓
Skin psoriasis					✓			✓
Spine involvement					✓			
Dactylitis					✓		✓	
Enthesitis					✓		✓	
Physician global assessment (VAS)	✓		✓			✓	✓	
Acute phase reactant	✓	✓		✓		✓	✓	
Patient global assessment of joint involvement (VAS)								✓

ACR: American College of Rheumatology response criteria; AMDF: Arithmetic Mean of Desirability Function; CPDAI: Composite Psoriatic Disease Activity Index; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DAS 28: Disease Activity Score 28; HAQ: Health Assessment of Questionnaire; HRQoL: Health related quality of life; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsAJAI: Psoriatic Arthritis Joint Activity Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; VAS: Visual Analogue Scale.

Δείκτης PsARC

1. Περιφερική αρθρίτιδα. Για την εκτίμηση της περιφερικής αρθρίτιδας προτείνεται ο δείκτης PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Ο δείκτης PsARC υπολογίζεται από τις εξής παραμέτρους:

1. γνώμη ασθενούς (0-5)
2. γνώμη ιατρού (0-5)
3. αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων
4. αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων

Κλινική απάντηση με βάση τον PsARC ορίζεται ως βελτίωση σε 2 από τις 4 εκτιμώμενες παραμέτρους (μια από τις οποίες πρέπει να είναι ο αριθμός των διογκωμένων ή ευαίσθητων αρθρώσεων) χωρίς επιδείνωση σε καμιά από αυτές

Στις παραμέτρους 1 και 2 βελτίωση είναι η ελάττωση κατά 1 και επιδείνωση η αύξηση κατά 1 σε κλίμακα (0-5). Στις παραμέτρους 3 & 4 βελτίωση είναι η μείωση κατά 30%

2. Για τους ασθενείς με προεξάρχουσα αξονική προσβολή αναποτελεσματική εκτιμάται η απάντηση όταν η βελτίωση του BASDAI είναι <50% ή <2 μονάδων σε κλίμακα 0-10



NaPSI

Nail Psoriasis Severity Index

- Το πρώτο εργαλείο αξιολόγησης της Ψ.Ο
- Αξιολογεί 8 κλινικά σημεία Ψ.Ο
- 2 περιοχές: ΜΗΤΡΑ & ΚΟΙΤΗ

Ψωρίαση Μήτρας

- Βοθρία
- Ευθραυστότητα ονυχαίας πλάκας
- Λευκονυχία
- Ερυθρές κηλίδες μηνίσκου

Ψωρίαση Κοίτης

- Ονυχόλυση
- Σχισμοειδείς
- Σταγόνα Ελαίου
- Υπονύχια Υπερκεράτωση

Minimal Disease Activity (MDA)

A patient is in Minimal Disease Activity (MDA) when 5/7 criteria are met

Κριτήριο	Όρια
Pain by VAS, 0-100	<15
Global disease by VAS, 0-100	<20
HAQ, 0-3	<0.5
Tender joint count	<1
Swollen joint count	<1
PASI, 0-72 Or BSA, 0-100%	<1 <3
Enthesitis	<1

VAS: Visual Analog Scale, HAQ: Health Assessment Questionnaire,
PASI: Psoriasis Area and Severity Index, BSA: Body Surface Area

MDA:

- target for treatment

ΡsA: Θεραπευτικοί στόχοι

- **Πρότυπο PA**
 - Έγκαιρη διάγνωση $\Rightarrow$ έναρξη θεραπείας
 - Θεραπευτικοί στόχοι
(ύφεση ή $\downarrow$ ενεργότητα νόσου- T2T)
- **Θεραπεία με βάση τον τύπο προσβολής**

Ψωρίαση Προσβολή ονύχων Αξονική νόσος Περιφερική αρθρίτιδα Ενθεσίτιδα Δακτυλίτιδα

- **Θεραπεία – πρόληψη συννοσηροτήτων**

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

Θεραπεία με στόχο την ύφεση της νόσου

The TICOPA Study

Aim

- Does treat to target using MDA criteria improve outcome in psoriatic arthritis?

Primary Outcome

- ACR20 at 48 weeks

Sample Size Calculation

- 50% ACR20 response with standard care
- 70% ACR20 response with tight control
- Sample size = 186, alpha = 0.05, beta = 0.8

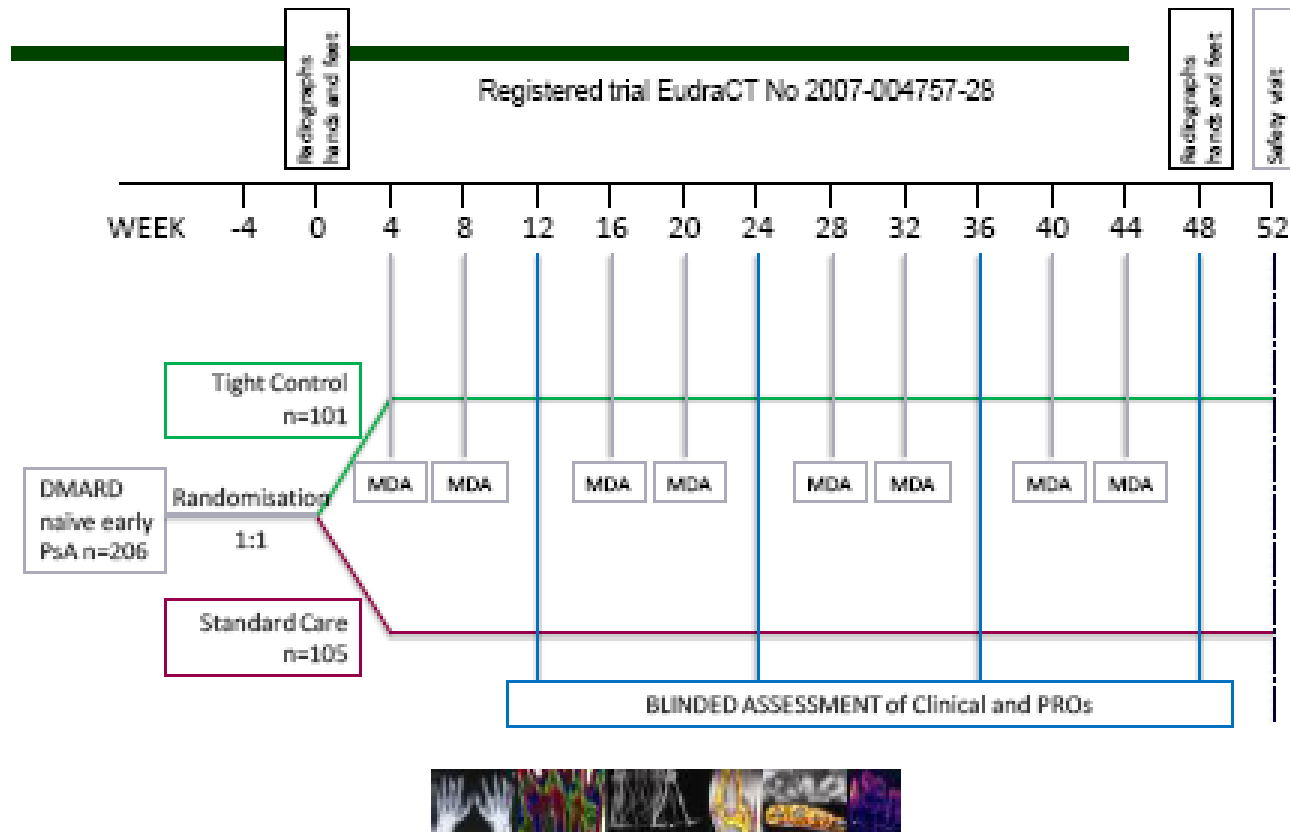
Στόχος: γρήγορη διάγνωση
γρήγορη θεραπεία

Δεν υπάρχει μία θεραπεία

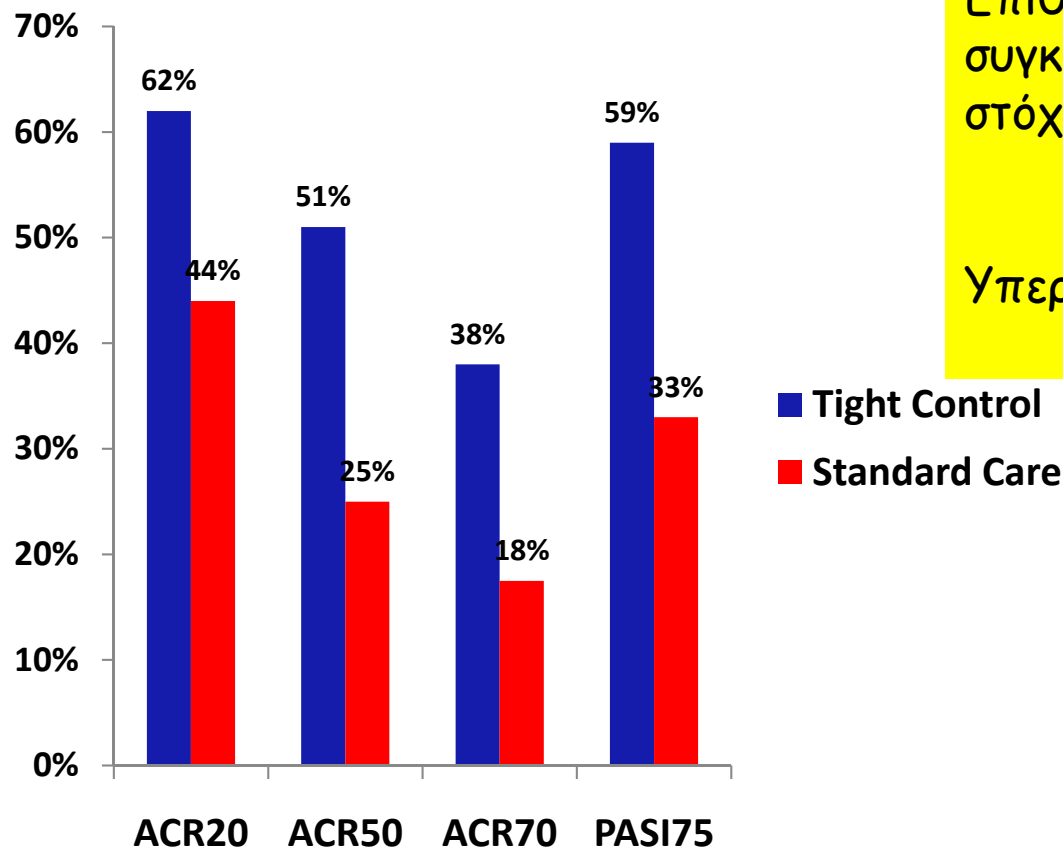
Στόχος: Ύφεση ↓επώδυνες αρθρώσεις
(χαμηλή ενεργότητα νόσου-T2T)

ΡsA: Θεραπεία με στόχο την ύφεση

TICOPA Trial Design



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



Επιθετική Θεραπεία με βάση
συγκεκριμένους Θεραπευτικούς
στόχους

Υπερέχει της συμβατικής Θεραπείας

Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs

Josef S Smolen,^{1,2} Désirée van der Heijde,³ Klaus P Machold,¹ Daniel Aletaha,¹ Robert Landewé⁴

Συνθετικά DMARDs (s)

Παραδοσιακά συνθετικά (cs)	Στοχευμένα συνθετικά (ts)

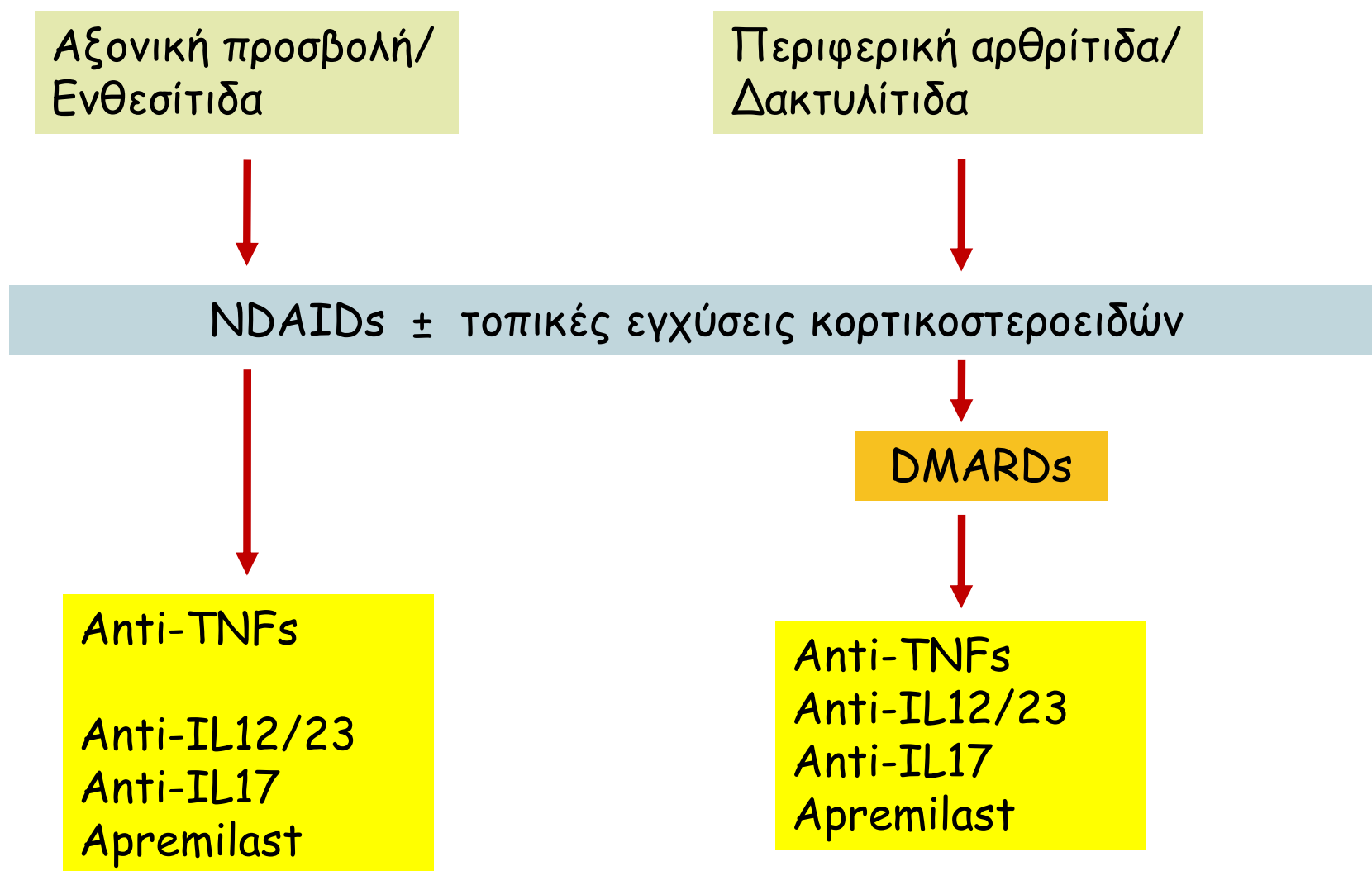
MTX
LEF
CSA
SSZ

Apremilast

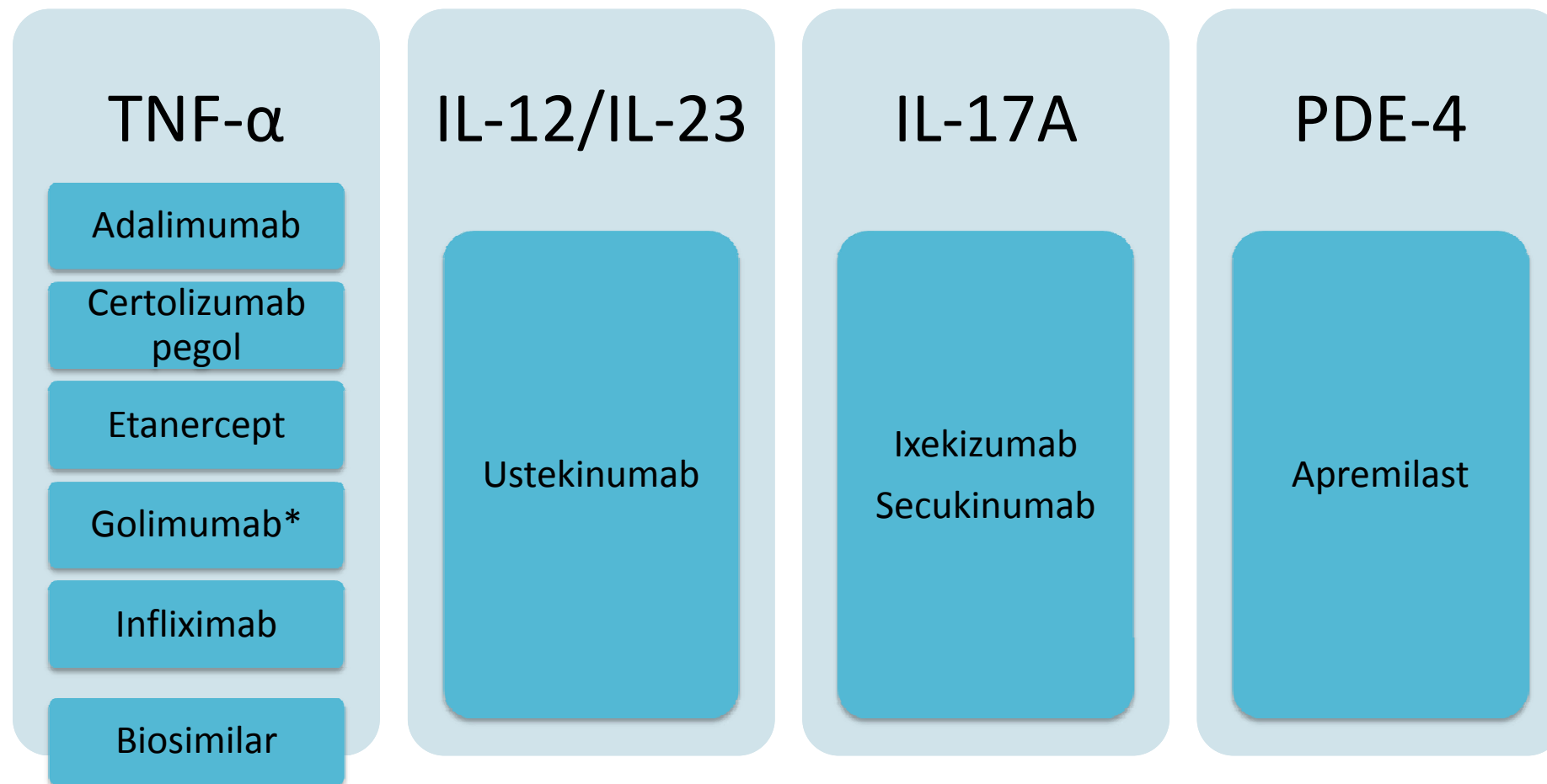
Βιολογικά DMARDs (b)

Βιολογικά (bo)	Biosimilar (bs)

ΡsA: Θεραπευτικός αλγόριθμος

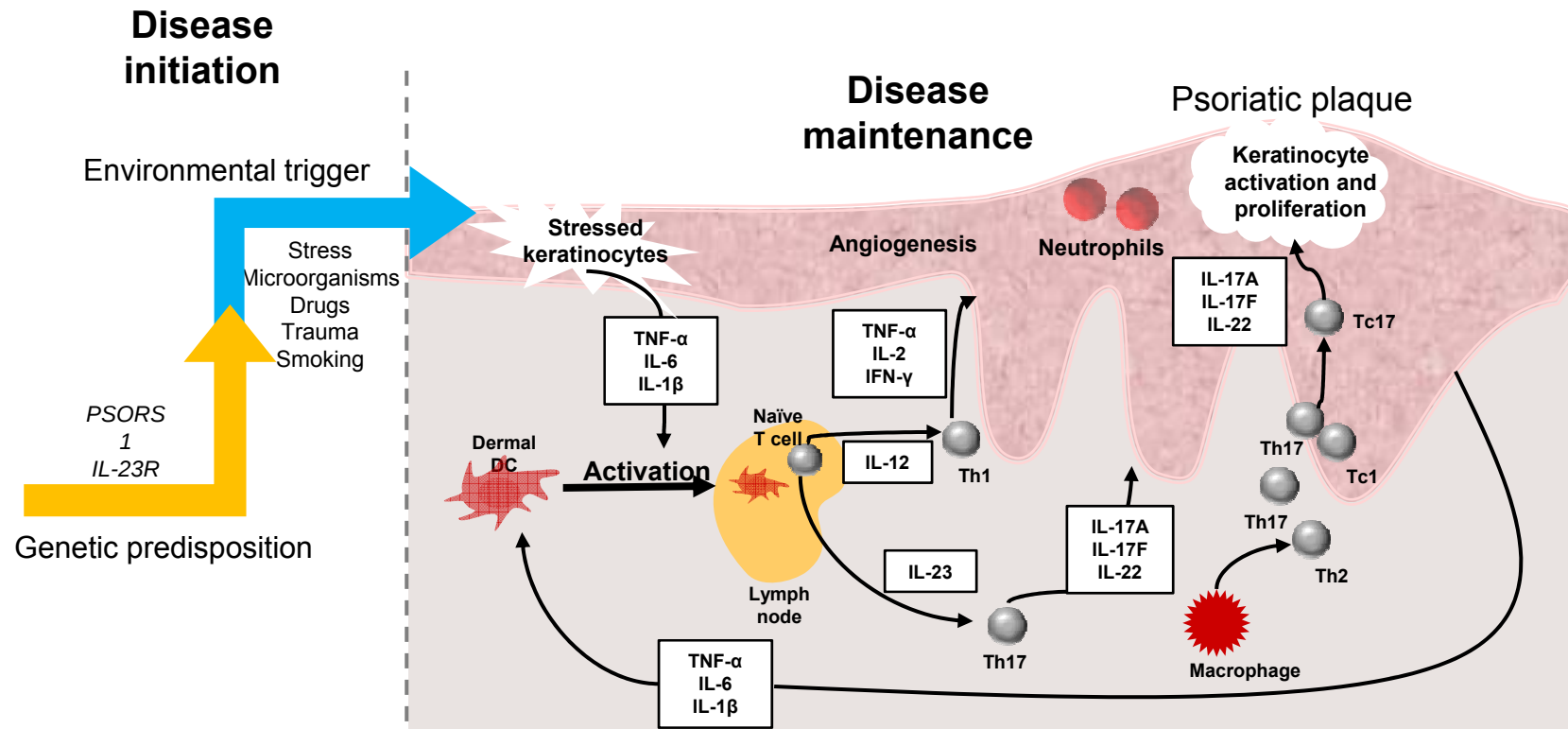


Θεραπευτικοί στόχοι των βιολογικών και μικρά μόρια



*Approved by FDA for use in psoriatic arthritis; not approved for use in plaque psoriasis. All other agents listed are approved by FDA for use in both plaque psoriasis and psoriatic arthritis, except for ixekizumab, which is currently FDA-approved for use in plaque psoriasis only. PDE-4=phosphodiesterase 4. Menter A et al. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-250;

Ανοσοπαθγένεια της Ψωρίασης



DC=dendritic cell; PSORS1=psoriasis susceptibility 1; IL=interleukin; TNF=tumor necrosis factor. Gaspari AA, Tying S. *Dermatol Ther.* 2015;28:179-193; Nestle FO et al. *N Eng J Med.* 2009;361:496-509.

Αναστολή TNF στη Ψωρίαση

Anti-TNF-α

Υφεση 65%

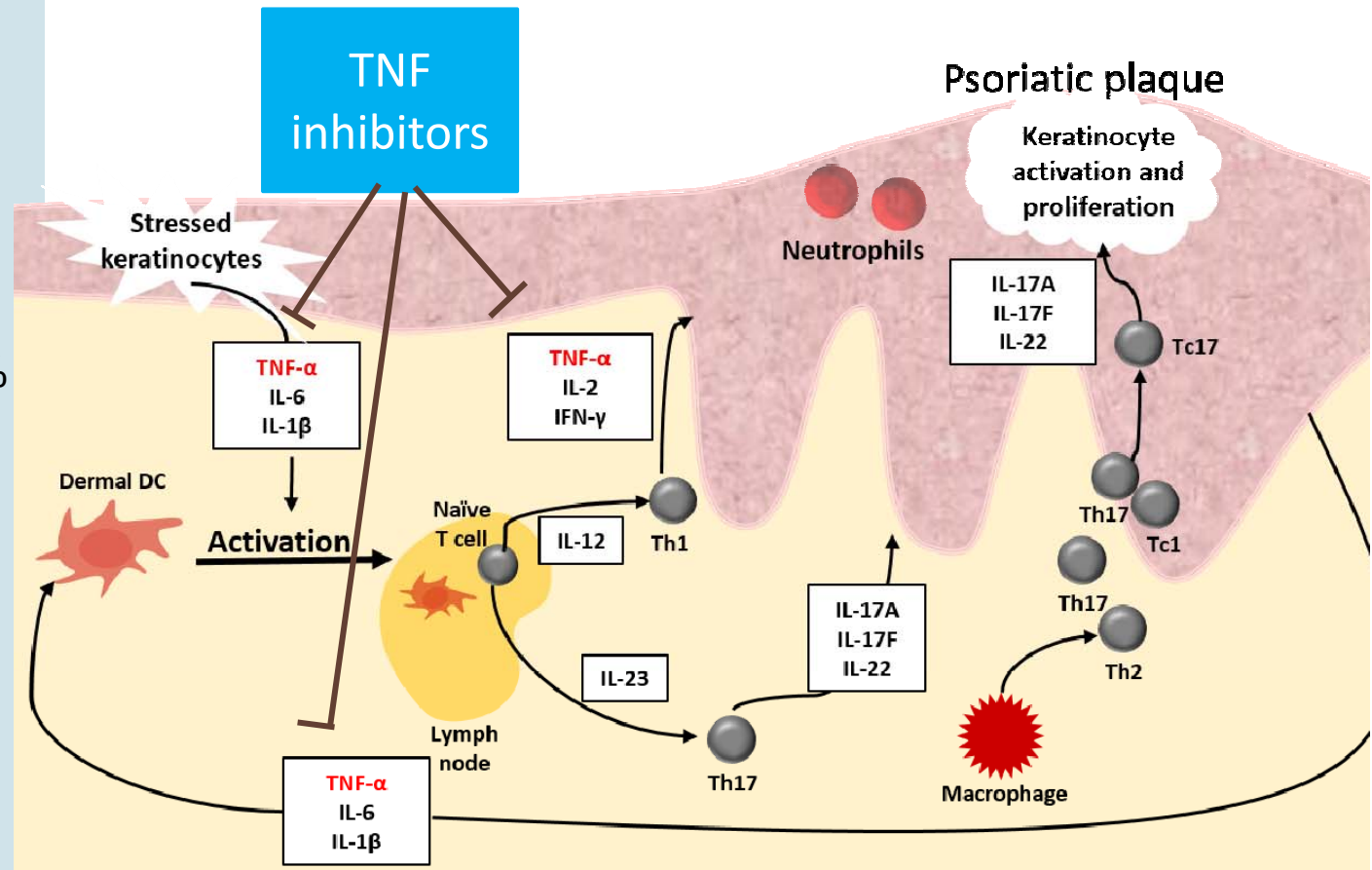
Επιβίωση 1^{ου} TNF 60%
(3ετία)

Δυνατότητα διακοπής 10%

Βελτίωση σημείων &
συμπτωμάτων

Αναστολή ακτινολογικής
εξέλιξης

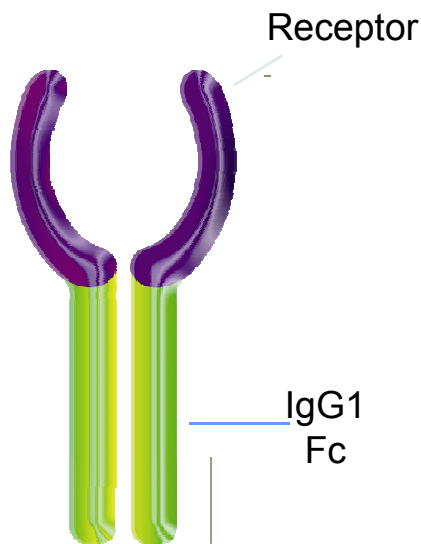
↓καρδιαγγειακών
συμβαμάτων 25%



Ther. 2015;28:179-193; Nestle FO et al. *N Eng J Med*. 2009;361:496-509; *Immunol Allergy Clin*. 2012;20:38-43.

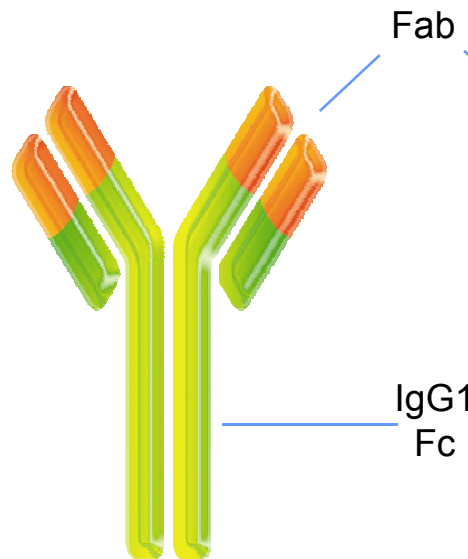
Τρεις τάξεις Anti-TNF: Πρωτείνες σύντηξης και Αντισώματα

Etanercept
(Enbrel®)



Recombinant
receptor/Fc fusion
protein

Infliximab
(Remicade®)

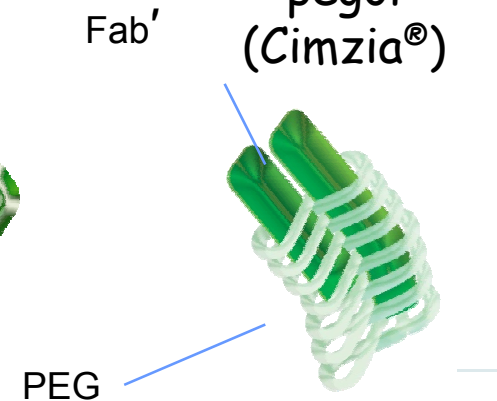


Monoclonal
antibody

Adalimumab
(Humira®)
Golimumab
(Simponi®)



Certolizumab
pegol
(Cimzia®)



PEGylated
Fab' fragment
2 × 20 kDa PEG

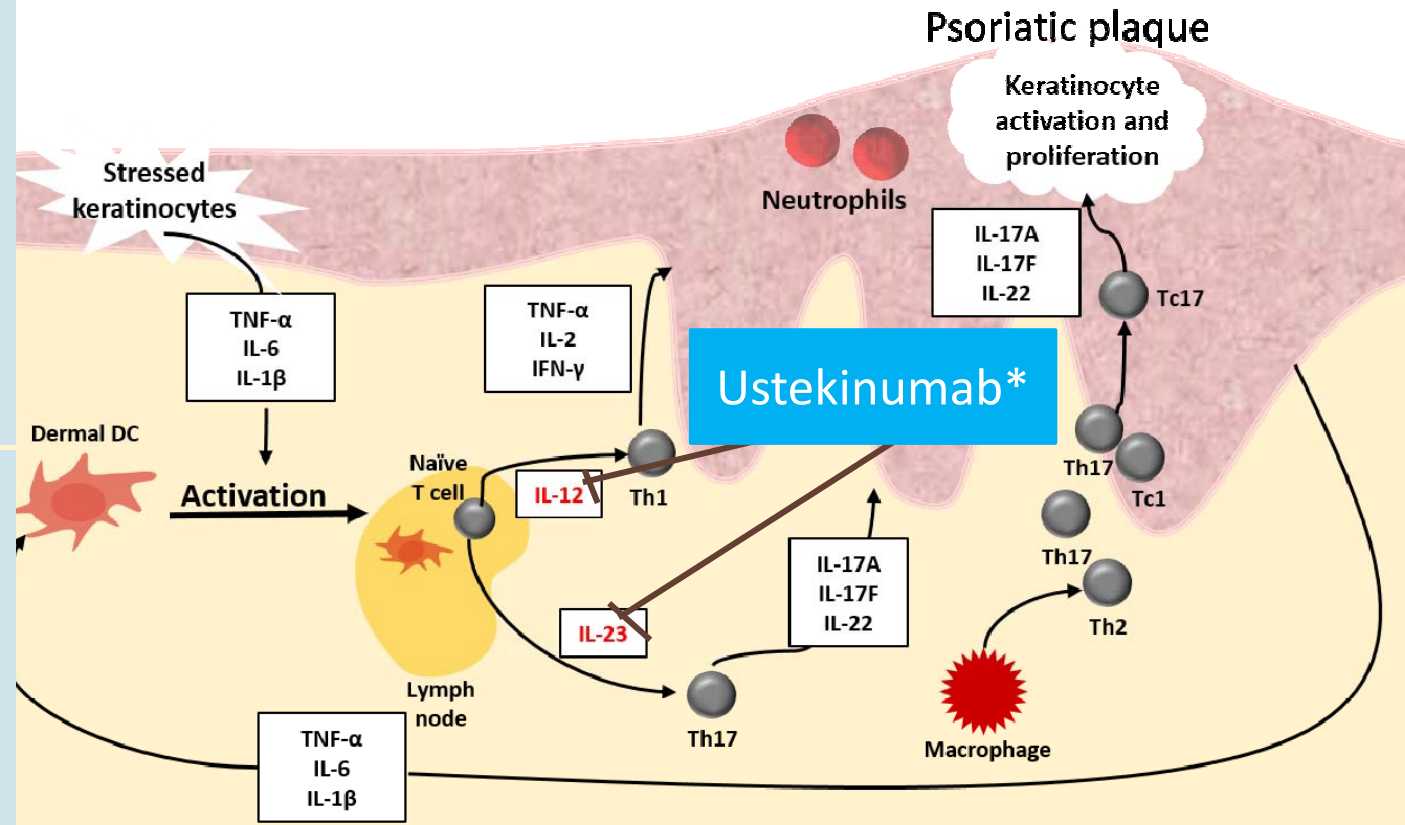
Αναστολή IL-12/IL-23 στη Ψωρίαση

IL-12

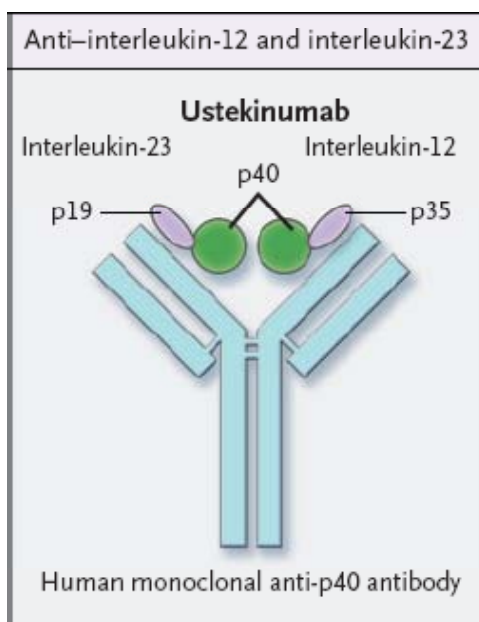
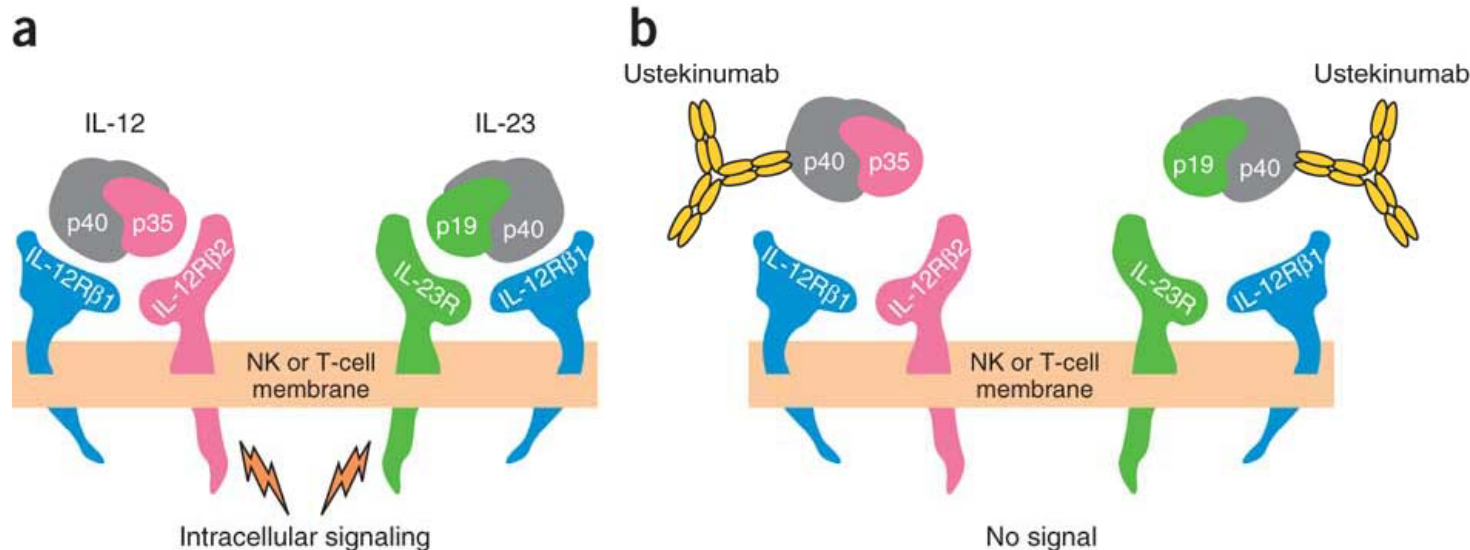
- Ετεροδιμερής πλειοτρόπος κυτταροκίνη (p40 & p35 υπομονάδες)
- Παράγεται από δενδριτικά, μακροφάγα & Β κύτταρα

IL-23

- Ετεροδιμερής πλειοτρόπος κυτταροκίνη (p40 & p19 υπομονάδες)
- Παράγεται από δενδριτικά
- Απαραίτητη για διαφοροποίηση Th17



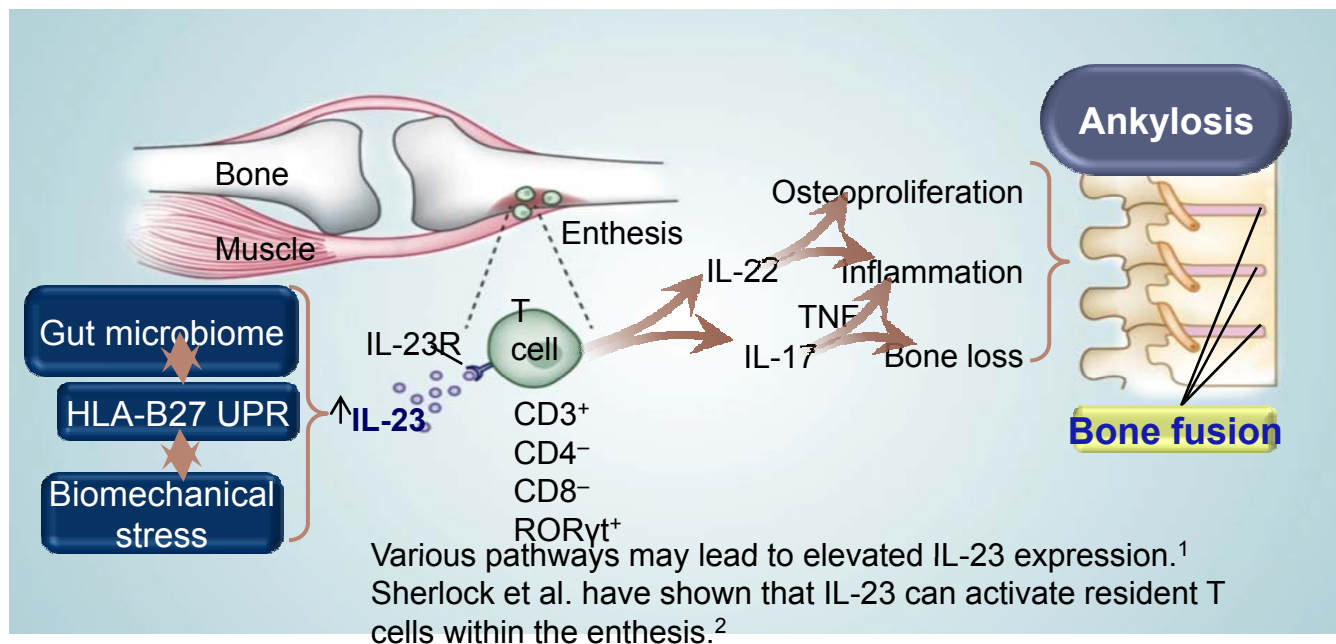
Ustekinumab is a human monoclonal antibody directed against the p40 subunit of IL-12 and IL-23. Gaspari AA, Tying S. *Dermatol Ther.* 2015;28:179-193; Nestle FO et al. *N Eng J Med.* 2009;361:496-509; Kofoed K et al. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:133-139; Elyoussfi S et al. *Rheumatol Int.* 2016;36:603-612.



Ustekinumab

Μονοκλωνικό αντίσωμα
 Αναστέλλει 2 ετεροδιμερείς
 κυτταροκίνες
 με κοινή υπομονάδα p40
 Υποδόρια 45mg ανά 3 μήνες
 Χρόνος δράσης
 Δέρμα >> αρθρίτιδα >>> αξονική
 Σπάνιες παρενέργειες

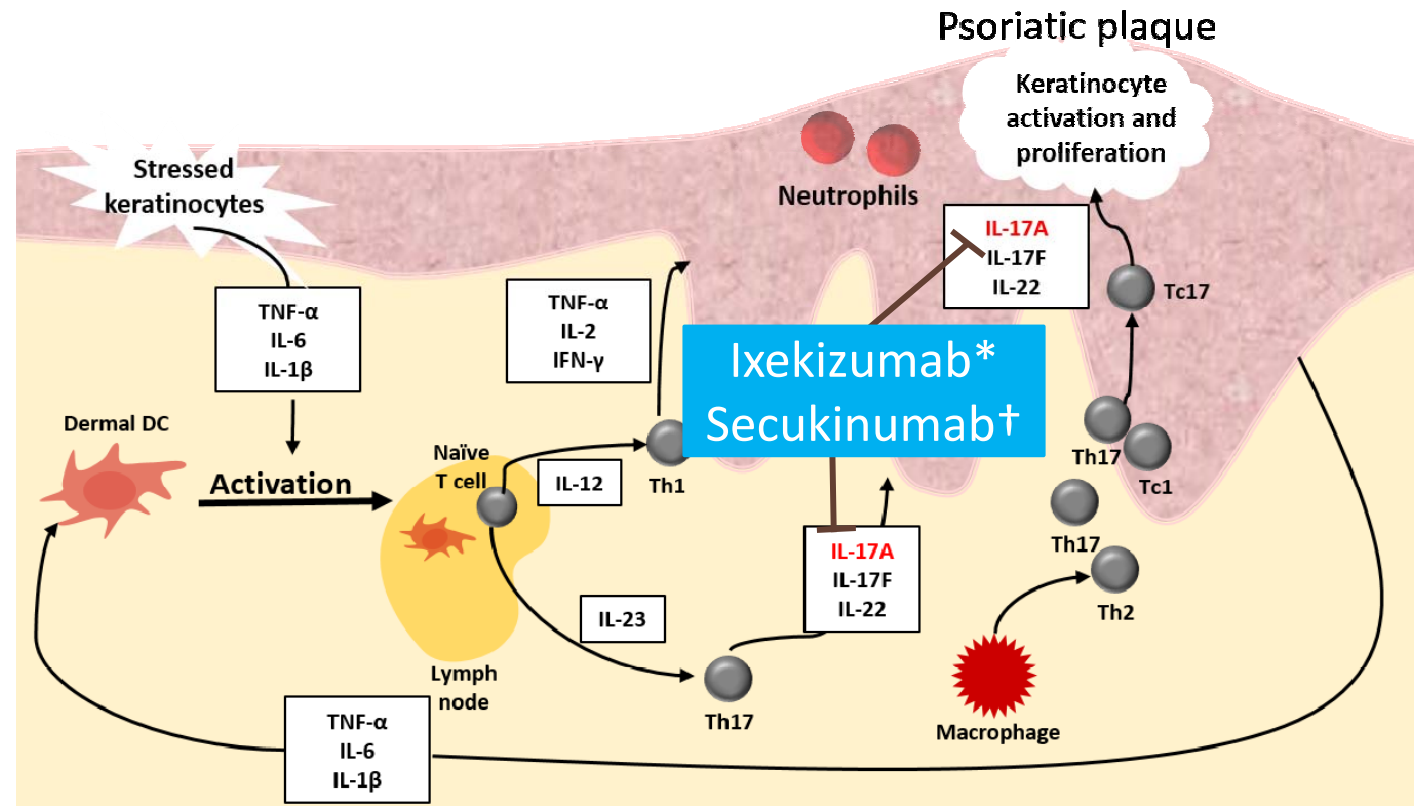
Η IL-23 επάγει την ενθεσίτιδα και την παραγωγή νέου οστού



Αναστολή IL-17A στη Ψωρίαση

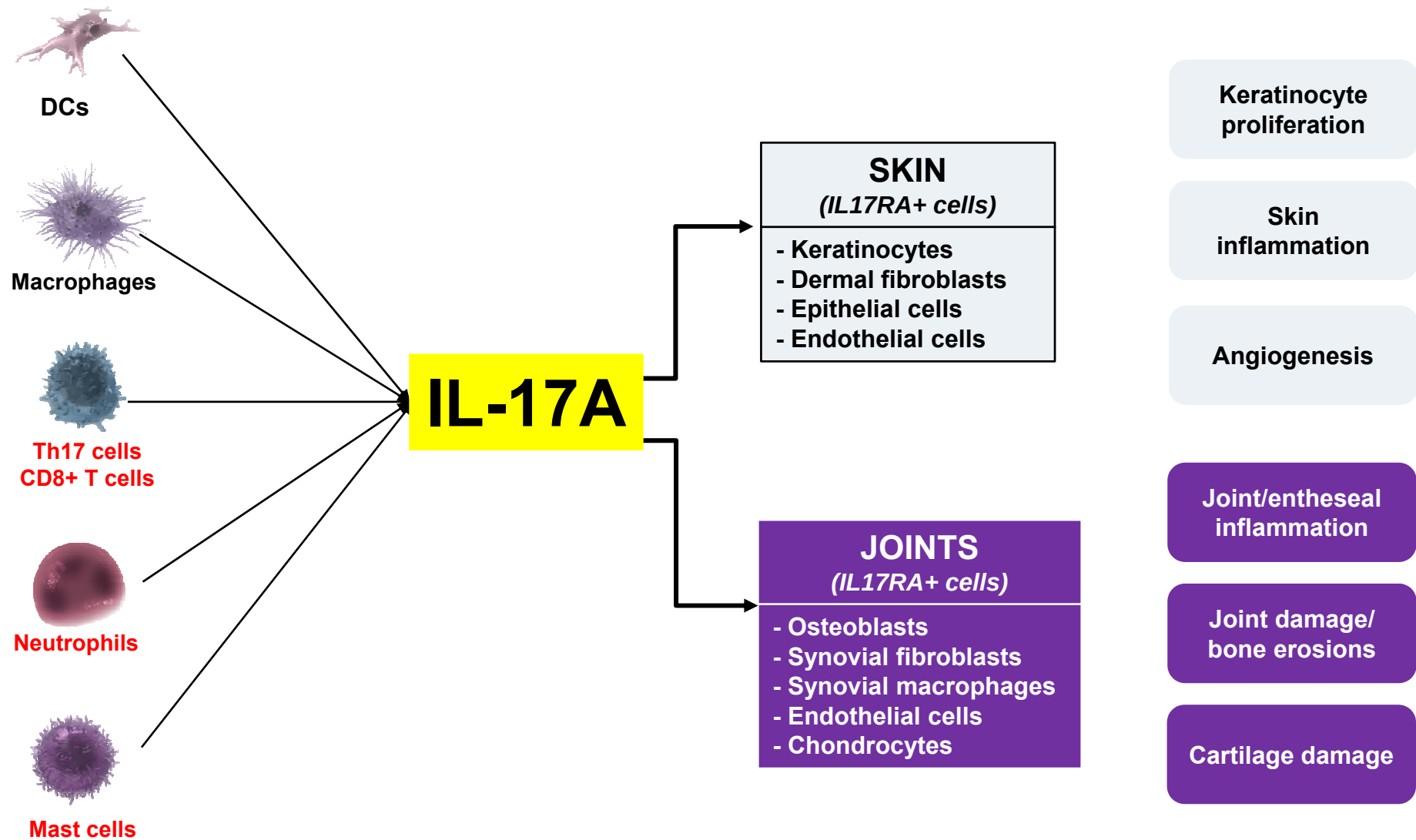
IL-17A

- Ένα από τα 6 μέλη της οικογένειας των IL-17
- Συμμετέχει στην ανοσοπαθογένεια της ψωρίασης σε επίπεδο κερατινοκυττάρου
- Παράγεται από τα Th17 & Tc17 κύτταρα
- Προφλεγμονώδη δράση στα κερατινοκύτταρα, μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα

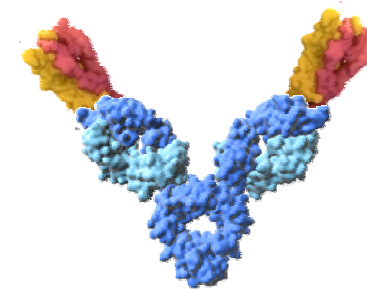


*Ixekizumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody against IL-17A; †Secukinumab is a fully human IgG1κ monoclonal antibody against IL-17A. Gaspari AA, Tying S. *Dermatol Ther.* 2015;28:179-193; Nestle FO et al. *N Eng J Med.* 2009;361:496-509.

PsA: Role of IL17 in PSO/PsA

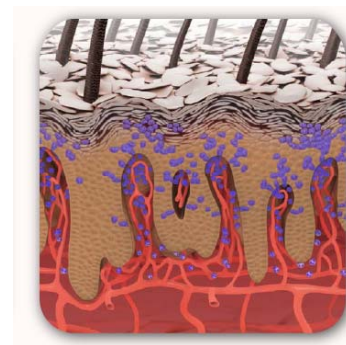


- Secukinumab
- Πλήρως ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα
- Δεσμεύει εκλεκτικά και αναστέλλει τη δράση της IL-17A
- Εμποδίζει τη δράση φλεγμονογόνων παραγόντων
- Υποδόρια 300mg/μήνα
- Δέρμα >> αρθρίτιδα >>> αξονική
- Σπάνιες μυκητιασικές λοιμώξεις

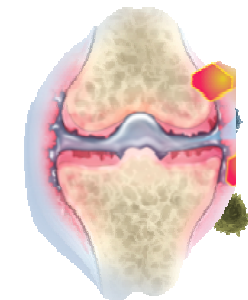


Secukinumab

Δεσμεύει την IL-17A στους ιστούς αναστέλλοντας την ιστική βλάβη

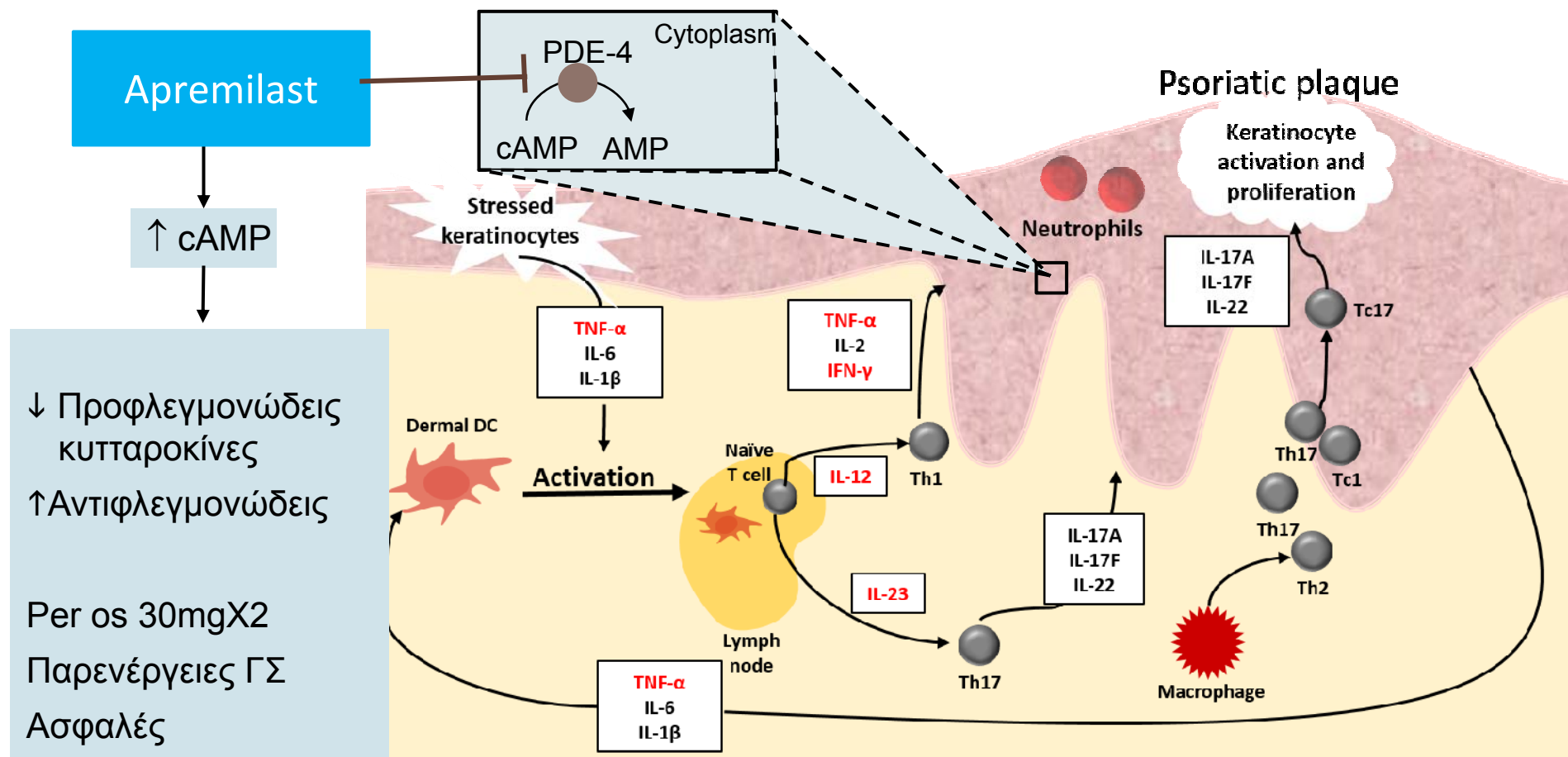


ψωρίαση
(δέρμα)



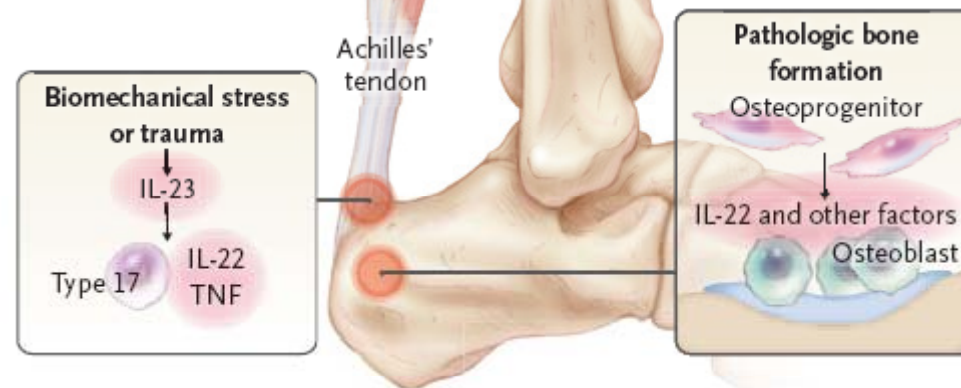
αρθρίτιδες
(αρθρώσεις)

Αναστολή PDE-4 στη Ψωρίαση

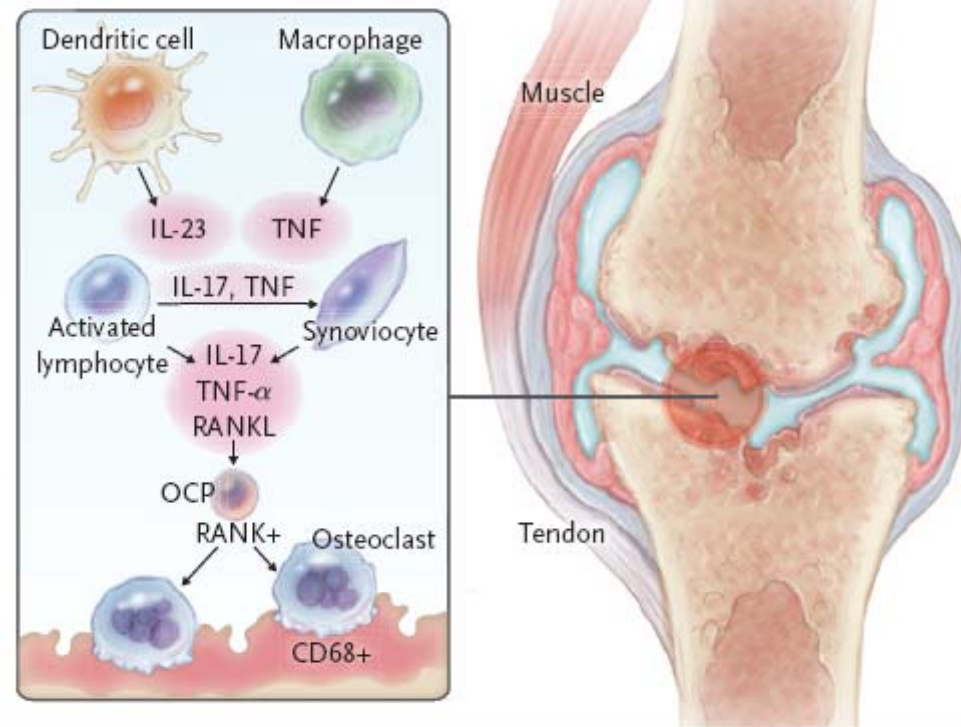


Gaspari AA, Tying S. *Dermatol Ther.* 2015;28:179-193; Nestle FO et al. *N Eng J Med.* 2009;361:496-509; Kofoed K et al. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:133-139; Schafer PH et al. *Br J Pharmacol.* 2010; 159:842-855.

Enthesis

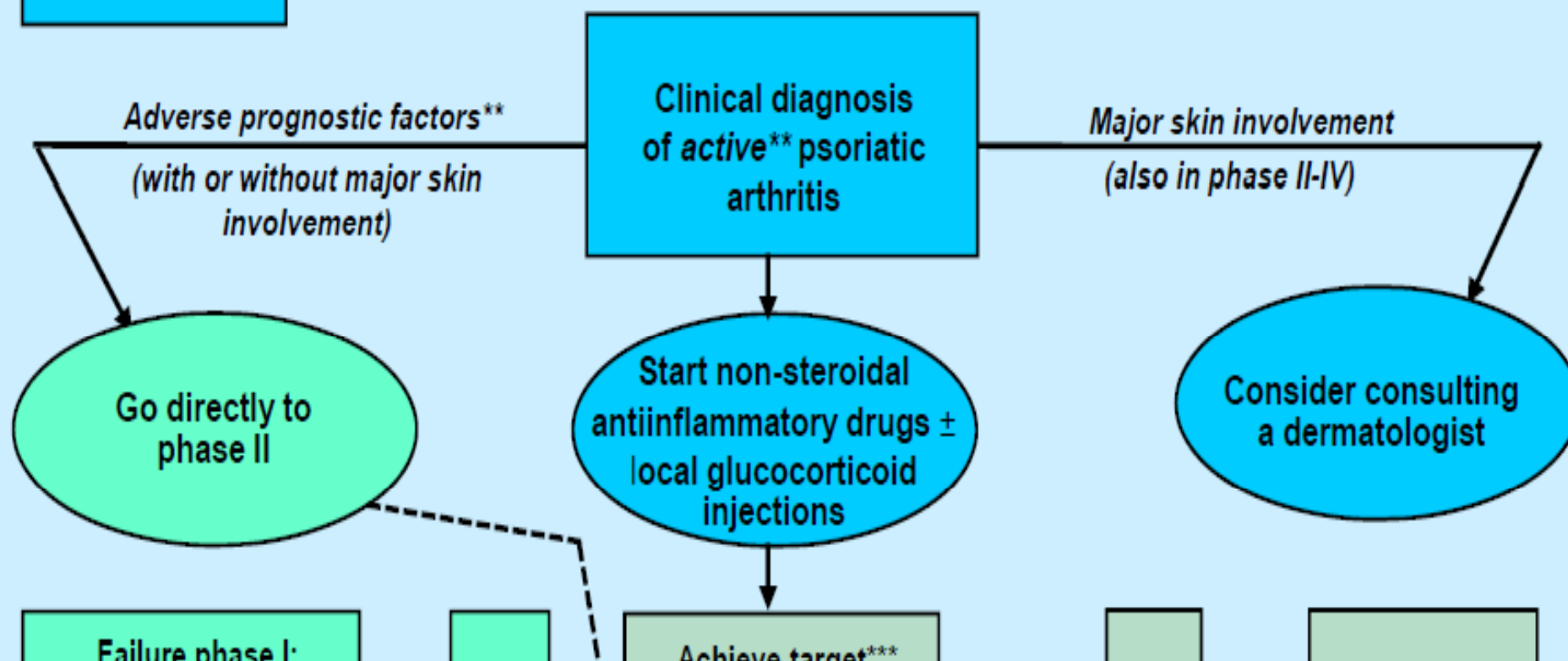


Joints



EULAR 2015 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS*

Phase I

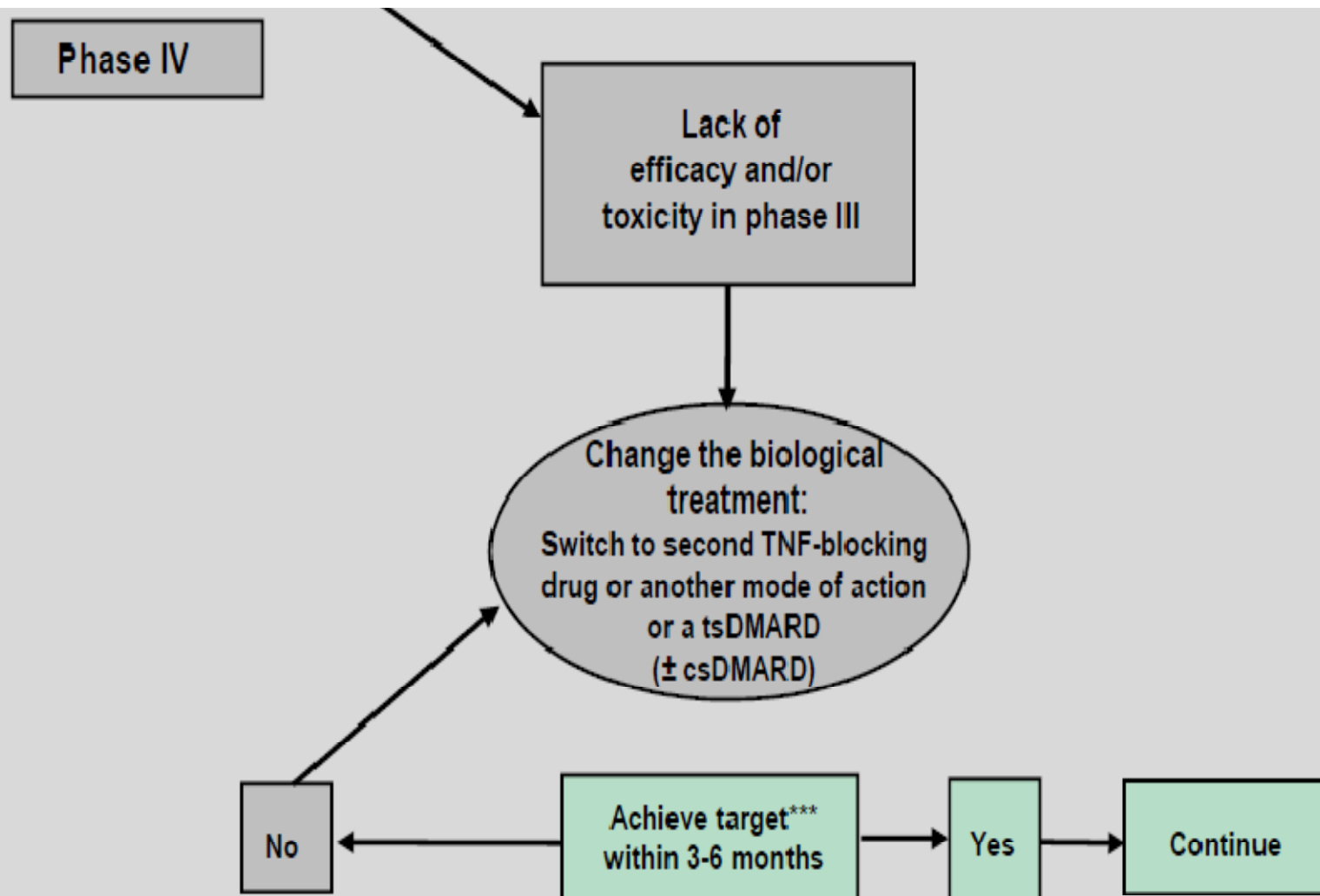


Failure phase I:

Achieve target***

**For patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate. With predominant spinal involvement, no csDMARD needed - use a bDMARD with preference for a TNFi. With active enthesitis and/or dactylitis, no csDMARD needed - use a TNFi or other bDMARDs*

***For peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate.*



* Because of the variable nature of the disease, not all situations can be covered by this figure; therefore it is important to consult the full text to which the numbers or letters in parenthesis refer; dotted lines refer to situations where deleting a phase is recommended.

** Active disease: 1 or more tender and inflamed joint and/or tender enthesis point, and/or dactylitic digit, and/or inflammatory back pain; adverse prognostic factors: ≥ 5 active joints; or high functional impairment due to activity; or damage; or past glucocorticoid use.

***The treatment target is clinical remission or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; clinical remission is the absence of signs and symptoms.

§For patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate. With predominant spinal involvement, no csDMARD needed - use a bDMARD with preference for a TNFi. With active enthesitis and/or dactylitis, no csDMARD needed - use a TNFi or other bDMARDs

§§For peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate.