

2^ο Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας – Ερέτρια 2022



ΕΠΕΜΥ

Επιστημονική Εταιρεία για τη Μυοσκελετική Υγεία

ΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΕΧΟΥΝ ΘΕΣΗ ΟΙ ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ; ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

ΛΕΩΤΣΑΚΟΣ Δ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ - ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΞΙΩΜΑΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ Π.Σ.

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ 251 Γ.Ν.Α.

Σύγκρουση συμφερόντων

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

Η Μεθοτρεξάτη στη θεραπεία της ψωρίασης

- Η θέση της Μεθοτρεξάτης στη θεραπεία της ψωρίασης (Guidelines)
- Η δράση της Μεθοτρεξάτης στην ψωρίαση
- SC Μεθοτρεξάτη
- Περιστατικό ψωρίασης

Η θέση της Μεθοτρεξάτης στη θεραπεία της ψωρίασης (Guidelines)

1. Methotrexate—FDA approval 1972
 2. Apremilast—FDA approval 2014
 3. Cyclosporine—FDA approval 1997
 4. Acitretin—FDA approval 1997
 5. Tofacitinib—Not FDA approved for psoriasis
 6. Fumaric acid esters—Not FDA approved for psoriasis
 7. Hydroxyurea—Not FDA approved for psoriasis
 8. Mycophenolate mofetil—Not FDA approved for psoriasis
 9. Azathioprine— Not FDA approved for psoriasis
 10. Leflunomide—Not FDA approved for psoriasis
 11. Tacrolimus—Not FDA approved for psoriasis
 12. Thioguanine—Not FDA approved for psoriasis
-

- Menter at al. Volume 82, ISSUE 6, P1445-1486, June 01, 2020

- Etanercept (FDA approval on April 30, 2004)
 - Infliximab (FDA approval on September 27, 2006)
 - Adalimumab (FDA approval on January 22, 2008)
 - Certolizumab (FDA approval on May 27, 2018)
 - Ustekinumab (FDA approval on September 25, 2009)
 - Secukinumab (FDA approval on January 21, 2015)
 - Ixekizumab (FDA approval on March 22, 2016)
 - Brodalumab (FDA approval on February 15, 2017)
 - Guselkumab (FDA approval on July 13, 2017)
 - Tildrakizumab (FDA approval on March 21, 2018)
 - Risankizumab (FDA approval pending)
-

FDA, US Food and Drug Administration.

- Menter at al. Volume 80, ISSUE 4, P1029-1072, APRIL 01, 2019

AAD Recommendations

Table III. Strength of recommendation for methotrexate in psoriasis therapy

| Recommendation No. | Recommendation | Strength of recommendation |
|--------------------|---|----------------------------|
| 1.1 | Methotrexate is recommended for the treatment of <u>moderate to severe psoriasis in adults.</u> | A |
| 1.2 | Methotrexate is <u>less effective than adalimumab and infliximab</u> for cutaneous psoriasis. | A |
| 1.3 | Methotrexate is efficacious for treatment of <u>psoriatic arthritis (peripheral arthritis, but not for axial involvement); in psoriatic arthritis, the efficacy of methotrexate is lower than TNF-inhibitors.</u> | B |
| 1.4 | Recommended methotrexate dosage typically ranges from <u>7.5 to 25 mg weekly.</u> The dose can be given as a single dose or in 3 doses over 24 hours. | B |
| 1.5 | Methotrexate can be administered <u>orally or subcutaneously.</u> | A |
| 1.6 | A test dose should be considered, especially in patients with impaired kidney function. | B |
| 1.7 | Administration of folic acid or folinic acid is recommended to reduce the incidence of GI and hepatic adverse effects. Large folic acid and folinic acid doses may reduce the efficacy of methotrexate. | A |
| 1.8 | Combination therapy with methotrexate and NB-UVB phototherapy can be considered for adult patients with generalized plaque psoriasis to enhance efficacy and lower cumulative doses of both treatments. | B |

GI, Gastrointestinal; *TNF*, tumor necrosis factor; *NB-UVB*, narrowband ultraviolet B.

- Menter et al. Volume 82, ISSUE 6, P1445-1486, June 01, 2020

AAD Recommendations

European S3 - Guidelines

| Recommendation for MTX Use | Strength of Consensus | Comment |
|---|-----------------------|------------------------------|
| MTX for <u>induction</u> and <u>long-term treatment</u> | Strong | Evidence and consensus based |
| MTX can be given by <u>oral or subcutaneous</u> (SC) delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used. Individual dosages can range from 5-25 mg/week, depending on individual factors | Strong | Expert opinion |

Η δράση της Μεθοτρεξάτης στην ψωρίαση

Μηχανισμός δράσης της MTX στην ψωρίαση

- Η MTX έχει την ικανότητα να μειώνει την ταχύτητα πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων¹
- Επίσης διαθέτει πολλαπλές αντιφλεγμονώδεις δράσεις:¹⁻⁵
 - Μειώνει τη μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων αναστέλλοντας τη φλεγμονώδη απόκριση που επάγεται από το C5a.
 - Ελαττώνει το χημειοτακτισμό που επάγεται από τα λευκοτριένια B4 καθώς και τον αριθμό των θετικών OKT6 κυττάρων στην επιδερμίδα.
 - Μειώνει τον αριθμό των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων καθώς και των κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα.
 - Μειώνει τα επίπεδα των ιντερλευκινών IL-1, IL-17, IL-22, IL-23, και TNF-α
 - Ελαττώνει την έκφραση των NF-κB
 - Αυξάνει τα επίπεδα της αδενοσίνης

1.Martins GA. *An bras Dermatol*, Rio de Janeiro. 2004;79:263-278.

2.Meephansan J, et al. *Eur J Dermatol*. 2011;21:501-504.

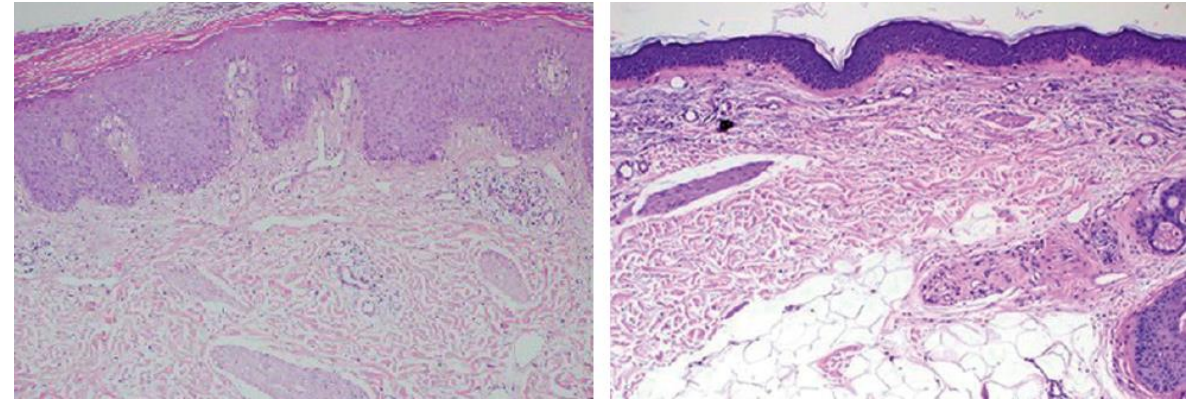
3.Goldminz AM, et al. *JAMA Dermatol*. 2015;151:837-846.

4.Greb JE, et al. *Clin Immunol*. 2016 Nov;172:61-64.

5.Thirupathi A, et al. *Clinica Chimica Acta*. 2016;453:164-169.

Επίδραση της MTX στο δέρμα σε ασθενείς με ψωρίαση

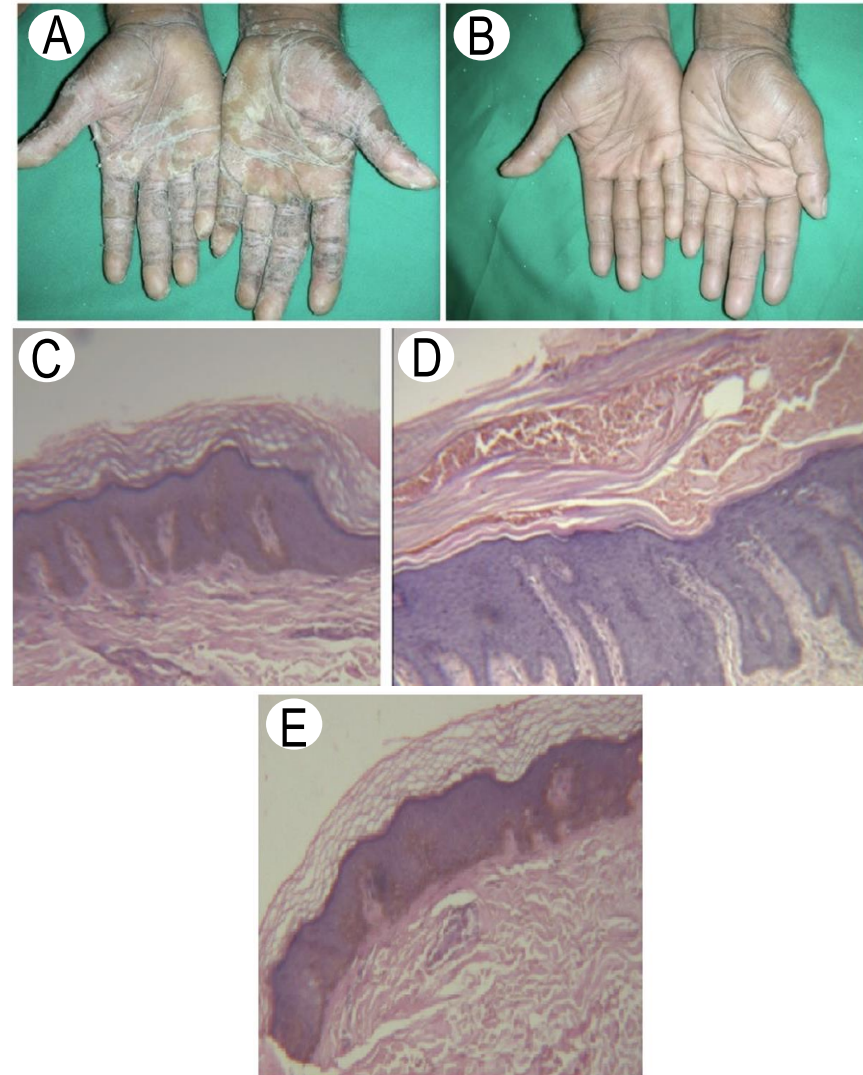
- Η μελέτη συνέκρινε βιοψίες σε δείγματα δέρματος από ασθενείς με ψωρίαση πριν και μετά από φωτοθεραπεία (n=33;51.6%), θεραπεία με ασιτρετίνη (n=12; 18.8%) και MTX (n=19;29.7%)
- Η δόση έναρξης της MTX ήταν 10-15 mg/week και η χορήγηση ≥ 3 μήνες
- Το δείγμα δέρματος μετά τη θεραπεία ελήφθη μετά από 3 μήνες
- Η MTX βελτίωσε σημαντικά:
 - την παρακεράτωση
 - τη μείωση της κοκκιώδους στιβάδας
 - την ακάνθωση
 - τα αποστήματα Munro
 - PASI score



- A. (Baseline) Βιοψία δέρματος σε ασθενή πριν τη θεραπεία
- B. Μετά τη θεραπεία με MTX, διακρίνεται μείωση του πάχους στην επιδερμίδα, ελάττωση των μικροαποστημάτων Munro, της διήθησης από λεμφοκύτταρα και των διογκωμένων αγγείων στο χόριο

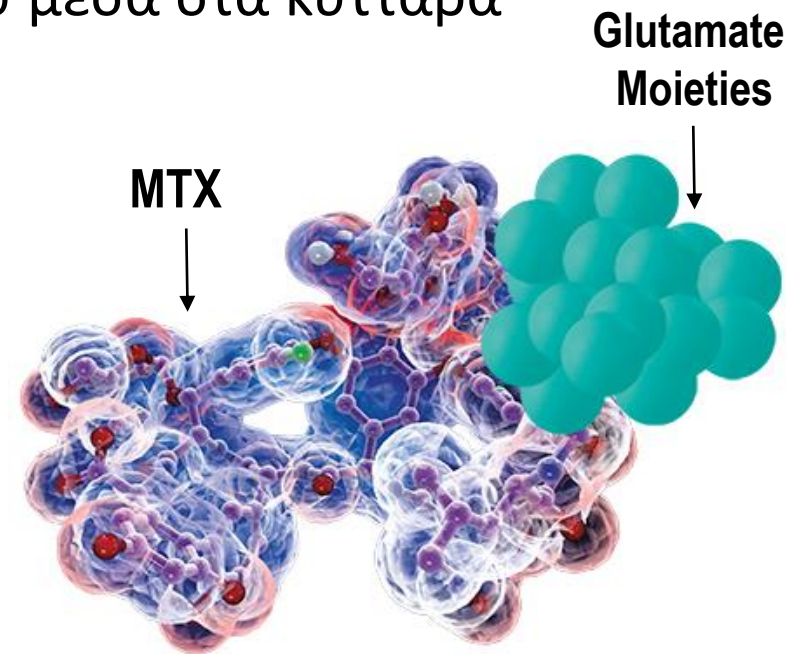
Συσχέτιση κλινικής και ιστοπαθολογικής απόκρισης στη μεθοτρεξάτη

- 58 ασθενείς με κοινή ψωρίαση. Δείγμα δέρματος χωρίς βλάβες χρησιμοποιήθηκε ως δείγμα ελέγχου.
- Φωτογραφία ασθενούς με ψωρίαση πριν (A) και μετά (B) τη θεραπεία με MTX.
- Η εξέταση σε δείγμα δέρματος χωρίς βλάβες [ιστολογική (C)] και με βλάβες [ιστολογική (D)] πριν τη θεραπεία αποκάλυψε επιμήκεις κορυφές με διαταραγμένη κεράτινη στιβάδα.
- Μετά τη θεραπεία με MTX υπήρξε μείωση της παρουσίας των φλεγμονωδών κυττάρων και σταδιακή εξαφάνιση των κορυφών με αποκατάσταση της κεράτινης στιβάδας (E).



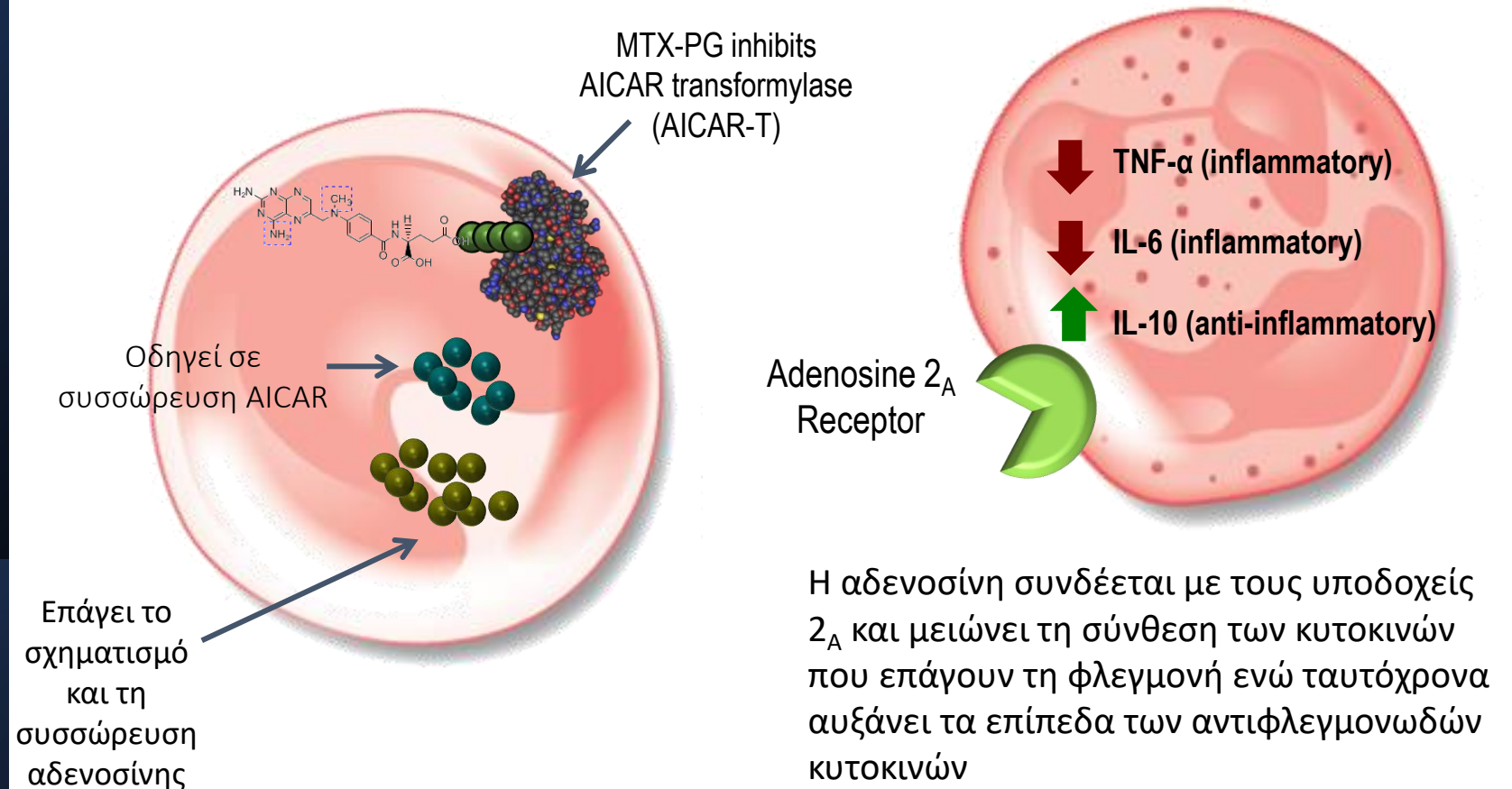
Η
πολυγλουταμοποίηση
είναι δείκτης της
ανταπόκρισης στη
MTX

- Η MTX είναι προφάρμακο που μετατρέπεται σε πολυγλουταμίτες (MTX-PGs) με την προσθήκη αλυσίδων γλουταμίνης¹
- Η συσσώρευση MTX-PGs είναι σημαντικός δείκτης της απόκρισης στη θεραπεία με MTX²
- Όσο αυξάνεται ο αριθμός των αλυσίδων γλουταμίνης που συνδέεται με τη MTX αυξάνεται αντίστοιχα και η παραμονή του φαρμάκου μέσα στα κύτταρα³



1. Dervieux T, et al. Rheumatol. 2010;49:2337-2345.
2. Dervieux T, et al. Pharmacogenet Genomics. 2009;19:935-944.
3. Stamp LK, et al. J Rheumatol. 2011;38:2540-2547.

Σχηματισμός MTX-PG και μείωση της φλεγμονής

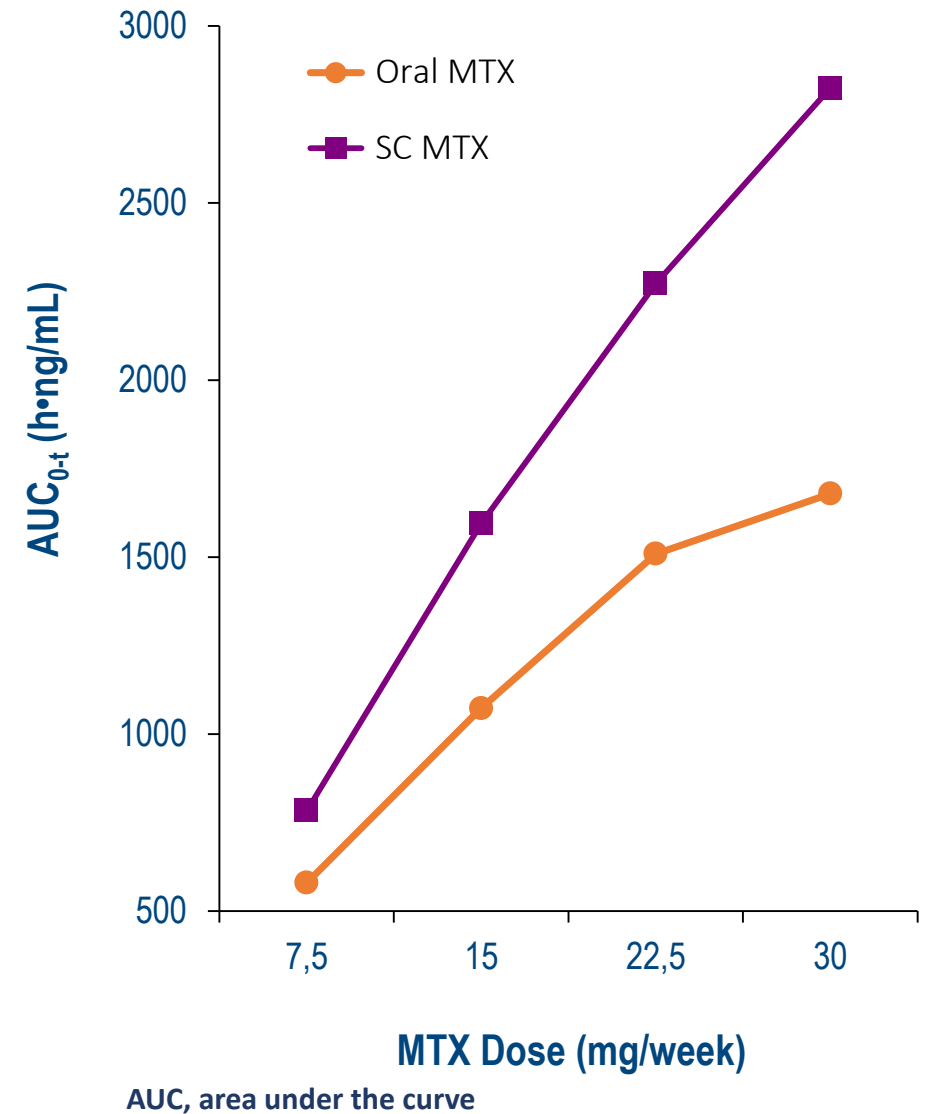


Οι MTX-PGs
μακράς αλύσου
συνδέονται με
αυξημένη
κλινική
ανταπόκριση

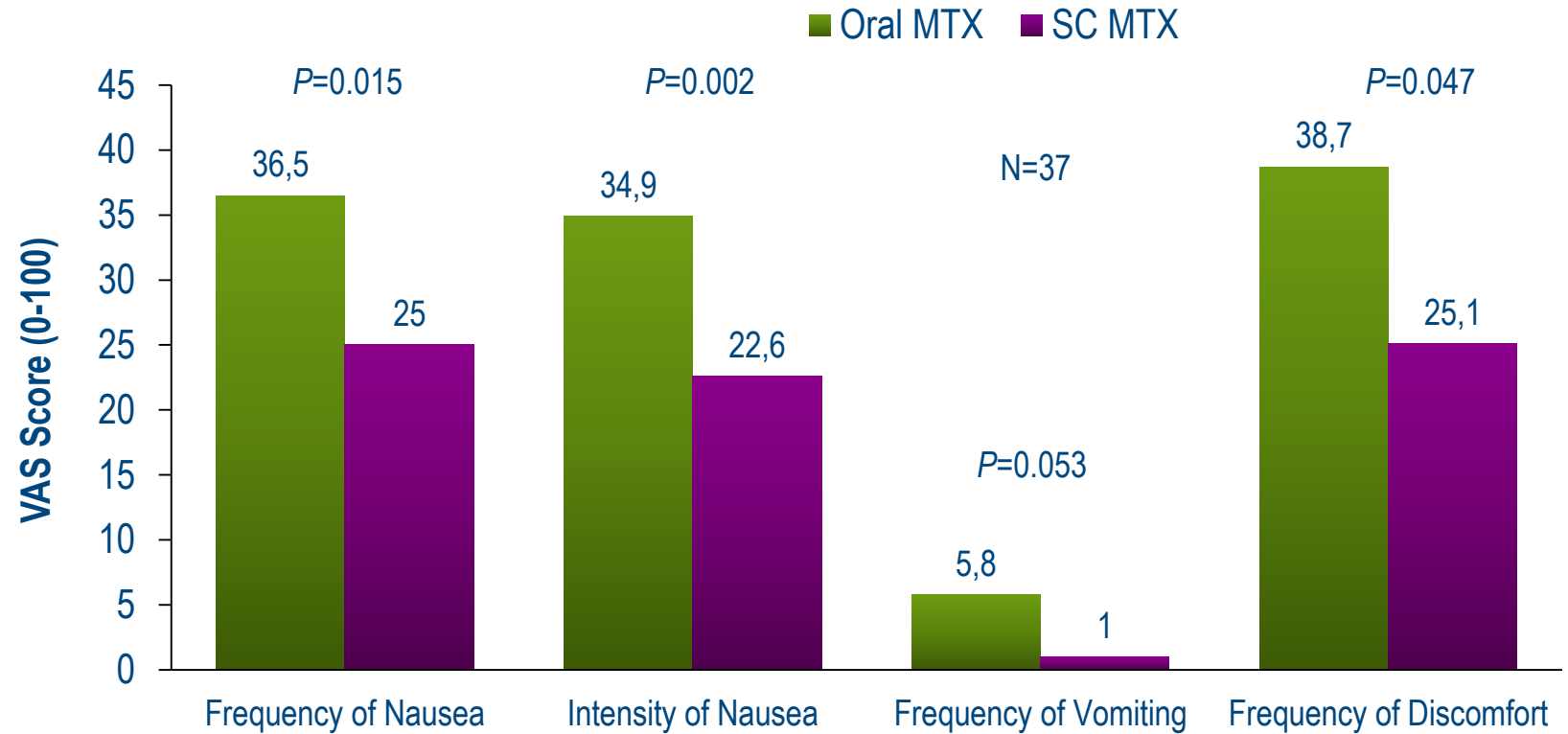
- Αξιολόγηση 209 ασθενών με ψωρίαση απέδειξε ότι η αύξηση της συγκέντρωσης των MTX-PG₁₋₄ συνδέεται με μείωση του PASI score
- Η μόνη συσχέτιση που υπήρχε για τη μεταβολή του PASI ήταν η συγκέντρωση των MTX-PG₄ και μάλιστα αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0.0007$).

Η υποδόρια χορήγηση αυξάνει τη βιοθεσιμότητα της MTX

- Η MTX με υποδόρια χορήγηση απορροφάται γραμμικά ενώ αντίθετα σχηματίζει πλατώ αν δοθεί per os σε δόσεις πάνω από 10mg



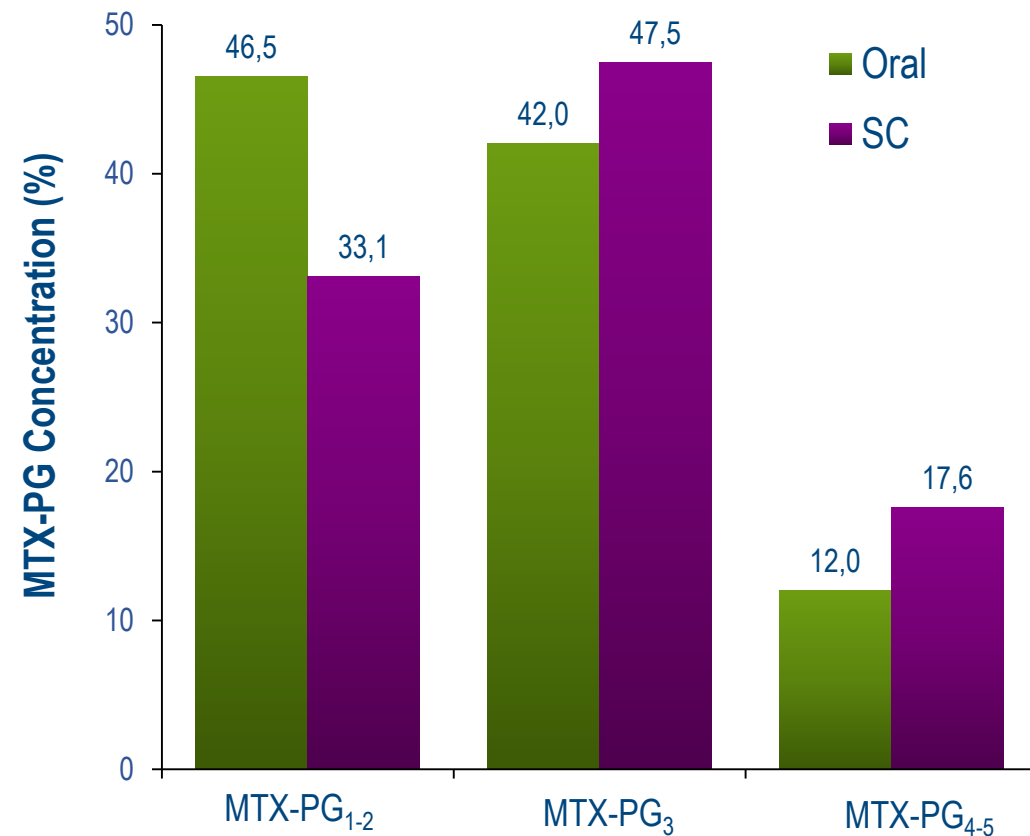
Η υποδόρια
MTX είναι
σημαντικά
καλύτερα
ανεκτή σε σχέση
με την per os



Kromann CB, et al. J Dermatolog Treat. 2014;17:1-3.

Η SC MTX
αυξάνει τη
συγκέντρωση
των MTX-PGs
μακράς αλύσου

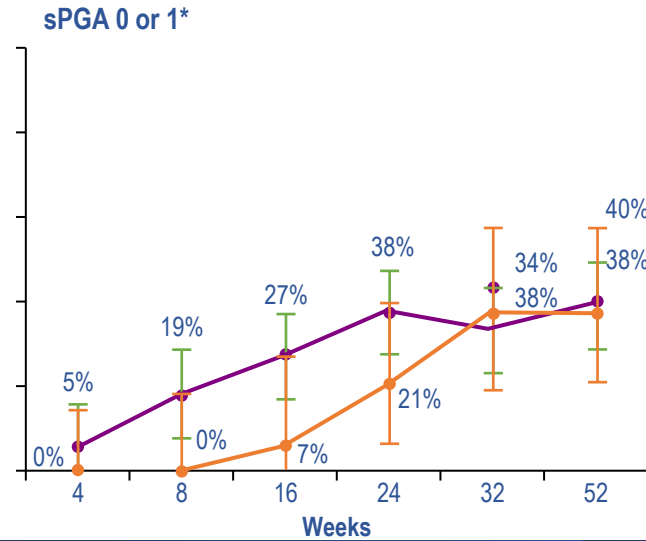
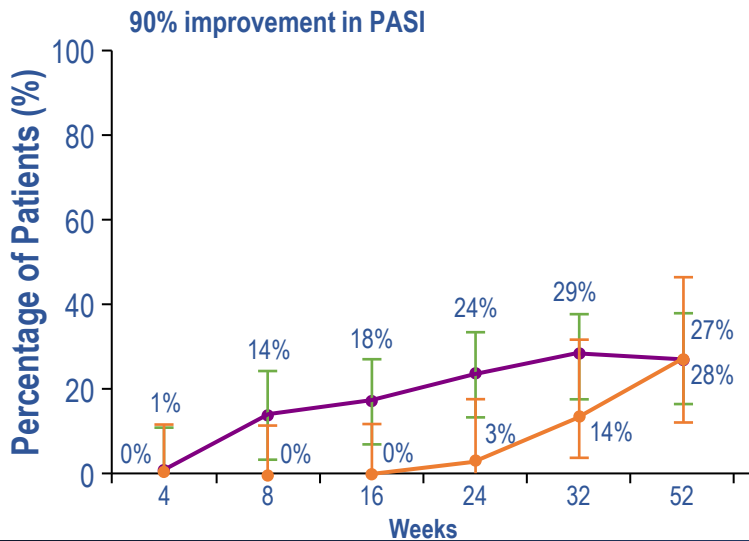
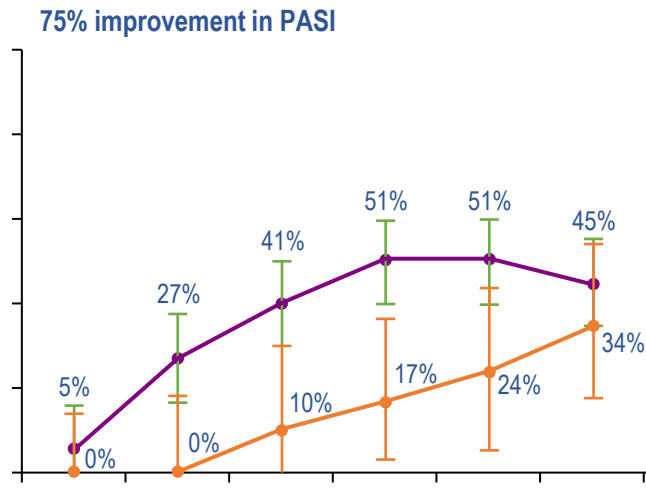
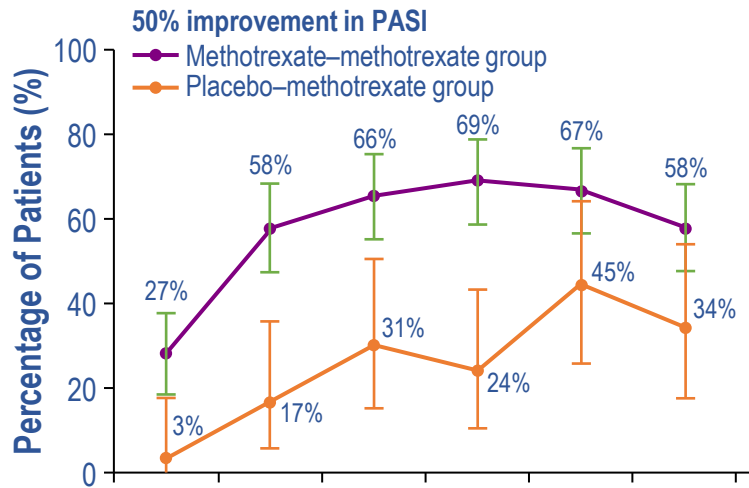
Αποτέλεσμα της αλλαγής από per os MTX (μέση δόση 17.7 mg/week, μέση διάρκεια θεραπείας 27 εβδομάδες) σε υποδόρια (μέση δόση 19.0 mg/week) στα επίπεδα των MTX-PGs στα ερυθροκύτταρα σε 10 ασθενείς με RA



- Προοπτική, πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, σε 16 κέντρα (Germany, France, the Netherlands, and the UK)
- Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 έτη, με ψωρίαση κατά πλάκας με διάγνωση ≥ 6 έτη, με μέτρια ως σοβαρή νόσο, και MTX-naïve
- Τυχαιοποιήθηκαν ως εξής (3:1) για 16 εβδομάδες σε:
 - SC MTX με δόση έναρξης 17.5 mg/week (με αύξηση σε 22.5 mg/week αν δεν υπήρχε επίτευξη PASI 50)
 - Placebo
 - Όλοι οι ασθενείς πήραν SC MTX μετά το τέλος της 16^{ης} εβδομάδας
- Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επίτευξη του PASI 75 από την έναρξη έως την εβδομάδα 16

Warren RB, et al. Lancet. 2017;389:528-537.

METOP Study



sPGA, static physician's global assessment

Warren RB, et al. Lancet. 2017;389:528-537.

METOP Study (Αποτελεσματικότητα)

| | Weeks 0-16 | | Weeks 16-52 | | Weeks 0-52 |
|------------------------------------|------------------------------|-------------------------|---|--|---|
| | Methotrexate group (n=91) | Placebo group (n=29) | Methotrexate- methotrexate group (n=76) | Placebo- methotrexate group (n=22) | Methotrexate- methotrexate group (n=91) |
| Any adverse event | 75 (82%) | 27 (93%) | 59 (78%) | 17 (77%) | 86 (95%) |
| Any drug-related adverse event | 55 (60%) | 14 (48%) | 35 (46%) | 12 (55%) | 66 (73%) |
| Any serious adverse event | 1 (1%) | 4 (14%) | 2 (3%) | 1 (5%) | 3 (3%) |
| Any drug-related serious event | 0 | 2(7%) | 0 | 0 | 0 |
| Adverse events of special interest | | | | | |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any infection | 40 (44%) | 13 (45%) | 31 (41%) | 11 (50%) | 58 (64%) |
| Serious infections | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Severe infections | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 | 0 |
| Malignancies | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MACE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Depression | 1 (1%) | 1 (3%) | 1 (1%) | 0 | 2 (2%) |
| Hepatic enzyme increased | 12 (13%) | 2 (7%) | 10 (13%) | 5 (23%) | 21 (23%) |
| >2xULN | 10 (11%) | 1 (3%) | 7 (9%) | 5 (23%) | 17 (19%) |
| >3xULN | 8 (9%) | 1 (3%) | 6 (8%) | 3 (14%) | 14 (15%) |
| Permanent discontinuation | 6 (7%) | 1 (3%) | 5 (7%) | 2 (9%) | 11 (12%) |
| Gastrointestinal disorders | | | | | |
| Any | 22 (24%) | 3 (10%) | 10 (13%) | 7 (32%) | 30 (33%) |
| Nausea or vomiting | 13 (14%) | 1 (3%) | 7 (9%) | 3 (14%) | 20 (22%) |
| Diarrhoea | 3 (3%) | 1 (3%) | 4 (5%) | 3 (14%) | 6 (7%) |
| Abdominal pain | 3 (3%) | 1 (3%) | 0 | 1 (5%) | 3 (3%) |
| Mouth ulceration | 3 (3%) | 0 | 0 | 1 (5%) | 3 (3%) |
| Permanent discontinuation | 1 (1%) | 1 (3%) | 2 (3%) | 0 | 3 (3%) |

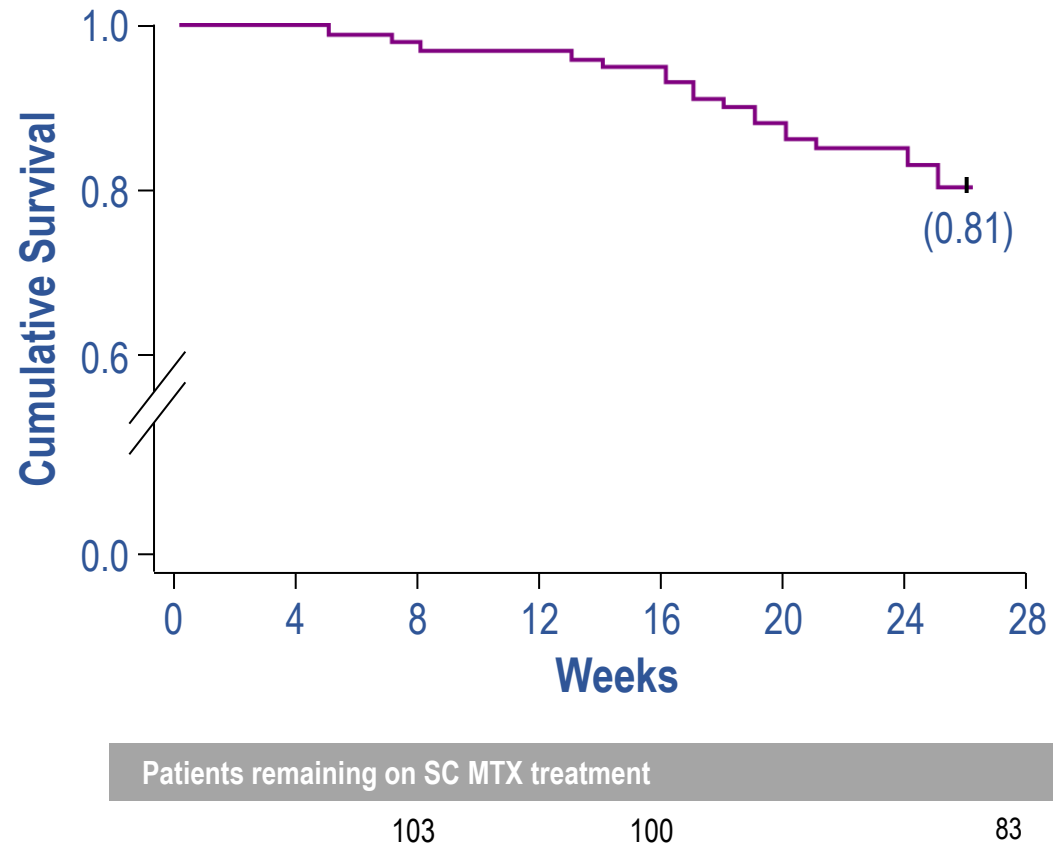
MACE, major adverse cardiovascular event; ULN, upper limit of normal

Warren RB, et al. Lancet. 2017;389:528-537.

METOP Study (Ανεπιθύμητες ενέργειες)

Η SC MTX επιτυγχάνει υψηλή παραμονή στη θεραπεία

- Αξιολόγηση της παραμονής στη θεραπεία με SC MTX σε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη ασθενών με ψωρίαση (registry)
- Όλοι οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν μονοθεραπεία με SC MTX (είτε ξεκίνησαν απευθείας με SC MTX, είτε έγινε switch από per os MTX λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή ανεπιθύμητων ενεργειών)
- Follow up για 6 μήνες τουλάχιστον



Περιστατικό ψωρίασης

Κλινική εικόνα

- Άρρεν, ετών 39, προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου με ερυθματολεπιδώδες εξάνθημα γενικευμένο σε πρόσωπο, κορμό και άκρα και κατά τόπους διαβρώσεις και εφελκιδωποιημένες βλάβες. Αναφέρει συνοδό έντονο κνησμό.



Ιατρικό ιστορικό

- Έναρξη ψωρίασης 15 ετών (προ 24ετίας) με βλάβες σε δεξιά κνήμη.
Λήψη τοπικών σκευασμάτων (κρέμες κορτικοστεροειδών – ενυδατικές)
- 18 ετών έξαρση ψωρίασης
Προσθήκη MTX p.os όπου έλαβε για 1 έτος αλλά σταμάτησε λόγω γαστρεντερικών παρενεργειών
- 20 ετών (2003) υποτροπή ψωρίασης
Έναρξη κυκλοσπορίνης και λήψη για 2 έτη
Σταμάτησε τη λήψη και δεν απευθύνθηκε σε ιατρό γιατί σταμάτησε η ασφαλιστική του κάλυψη
- 26 ετών (2009) υποτροπή ψωρίασης
Λήψη MTX p.os για 2 μήνες και διακοπή λόγω γαστρεντερικών παρενεργειών
- 27 ετών (2010)
Έναρξη infliximab για 2 συνεδρίες – διακοπή λόγω ενεργοποίησης φυματίωσης: αγωγή για TB 18 μήνες
- 29 ετών (2012) διάγνωση και ψωριασικής αρθρίτιδας από ρευματολόγο
Λήψη infliximab εκ νέου – διακοπή λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου
- 31 ετών (2014) υποτροπή ψωρίασης
Λήψη adalimumab μέχρι 2020 όπου υπήρξε νέα υποτροπή
Έναρξη SC MTX και συνέχιση χωρίς παρενέργειες.
Προσθήκη επιπλέον βιολογικού παράγοντα certolizumab pegol

Νέα κλινική εικόνα

- Αποδρομή βλαβών και χωρίς συνοδά συμπτώματα



Συμπέρασμα

- Η MTX περιλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) ως κλασική θεραπεία για την αντιμετώπιση της μέτριας και σοβαρής ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας και παραμένει ένα από τα gold standards.
- Η MTX είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ψωρίασης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες.
- Η MTX είναι πολύ πιο οικονομική από τους βιολογικούς παράγοντες.
- Η SC MTX εμφανίζει υψηλότερη αποτελεσματικότητα και έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σε σχέση με την per os MTX.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

