



Περπατώ στο δάσος όταν ο Λύκος και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα δεν είναι εδώ....



Δήμος Κ. Πατρίκος
Διευθυντής Ρευματολόγος
Νοσοκομείο Metropolitan
Νάυπακτος 18-10-2014

Εισαγωγή



Tolypocladium inflatum

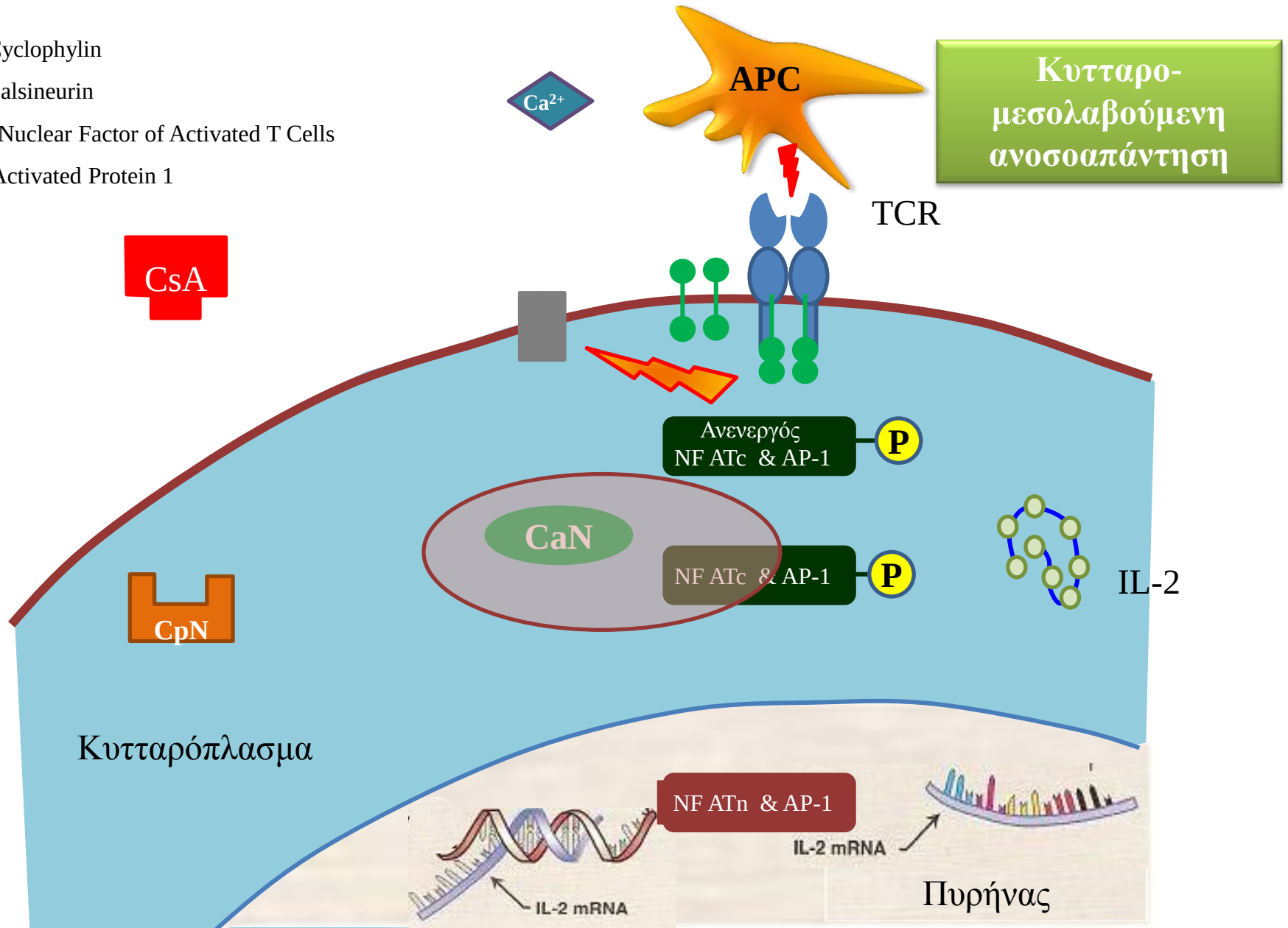
Μηχανισμός δράσης

CpN: Cyclophylin

CaN: Calsineurin

NFAT: Nuclear Factor of Activated T Cells

AP-1: Activated Protein 1



Μηχανισμοί δράσης της κυκλοσπορίνης

- Αναστολή ενεργοποίησης T λεμφοκυττάρων μέσω ασβεστιοεξαρτώμενων μεταγραφικών οδών κυτταροκινών:
 - IL-2,3,4,
 - TnFa
 - GM-CSF
 - INF-γ
- Πλήρης η μερική αναστολή της IL-15 και την επαγόμενη απ' αυτή έκκριση IL-17

IL-17 Ρυθμιστής καταστροφής και φλεγμονής στη ΡΑ

- Παράγεται από CD4+ CD45RO+ μνημονικά T του υμένα
- Επάγει:
 - IL-6, 8 GM-CSF, PGE2 (υμενοκύτταρα)
 - TnFa, IL-1, NO (μακροφάγα)
 - Αύξηση έκφρασης RANKL = Οστεοκλαστογένεσης

Μηχανισμοί δράσης της κυκλοσπορίνης

- ↑ παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10)
- Προς τα άνω ρύθμιση της έκφρασης και σύνθεσης TGF-β1 από T και μακροφάγα:
 - Ανοσοτροποποιητική κυτταροκίνη
 - Προς τα κάτω ρύθμιση της Th1 σε σχέση με την Th2 λειτουργία
 - Απενεργοποίηση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων
- Αναστέλλει:
 - Τη μετανάστευση των αρχέγονων ενδοθηλιακών κυττάρων
 - Την από VEGF αγγειογένεση (μέσω αναστολής COX-2)

Assessment of efficacy and acceptability of low dose cyclosporin in patients with rheumatoid arthritis

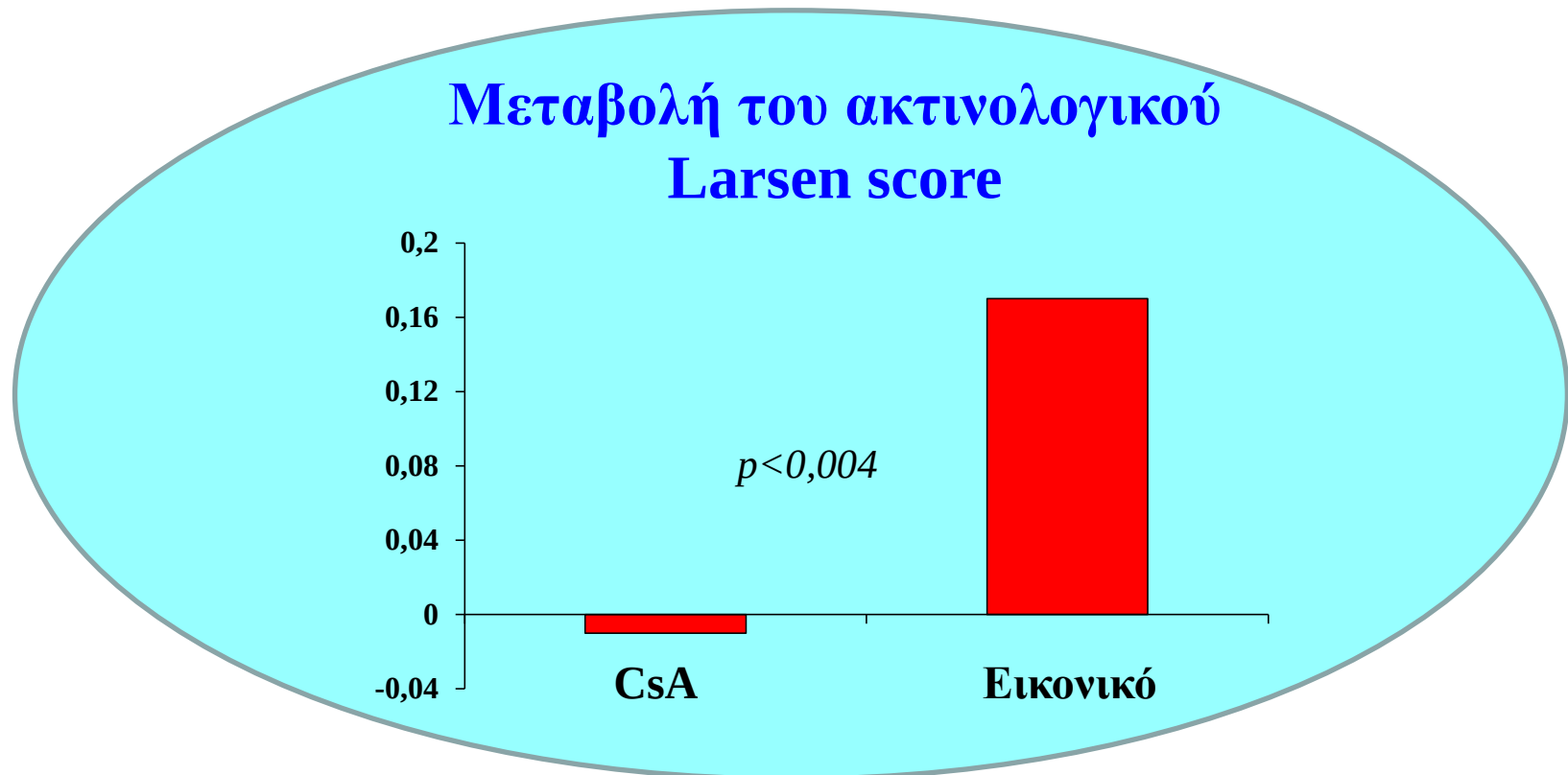
Annals of the Rheumatic Diseases 1989; **48**: 550–556

- 49 ασθενείς.
- 5 mg/kg/day ρυθμιζόμενη με βάση αποτελεσματικότητα και τοξικότητα
- Διακοπή 32 : αναποτελεσματικό 10, ΑΕ 11, και τα δύο 9,

<i>Variables</i>	<i>Start of cyclosporin treatment (n=49)</i>	<i>After four months' treatment (n=42)</i>	<i>After one year's treatment (n=17)</i>
Pain (100 mm visual analogue scale)	61.0 (25.0)	46.5 (25.6)*	42.2 (29.6)*
Ritchie articular index	17.9 (8.6)	12.2 (8.3)*	5.9 (6.4)*
Morning stiffness (min)	147.4 (132.6)	68.8 (108.8)*	53.0 (100.8)*
Number of swollen joints	14.0 (8.5)	8.4 (7.2)*	5.8 (4.5)*
Erythrocyte sedimentation rate (mm/1st h)	49.6 (27.3)	46.0 (25.1)	63.2 (33.8)
Platelets ($\times 10^9/l$)	433 (152)	380 (150)*	335 (104)*

* $p < 0.0001$ determined by the non-parametric Wilcoxon test comparing values obtained during the study with baseline values.

Ακτινολογική εξέλιξη: Κυκλοσπορίνη vs Εικονικού



- RCT Νορβηγία, 122 ασθενείς διπλά τυφλή, 48 εβδομάδες
- PA εγκατεστημένη, ενεργός και ανθεκτική στη θεραπεία
- CsA (5 mg/Kg/24h) vs Εικονικό

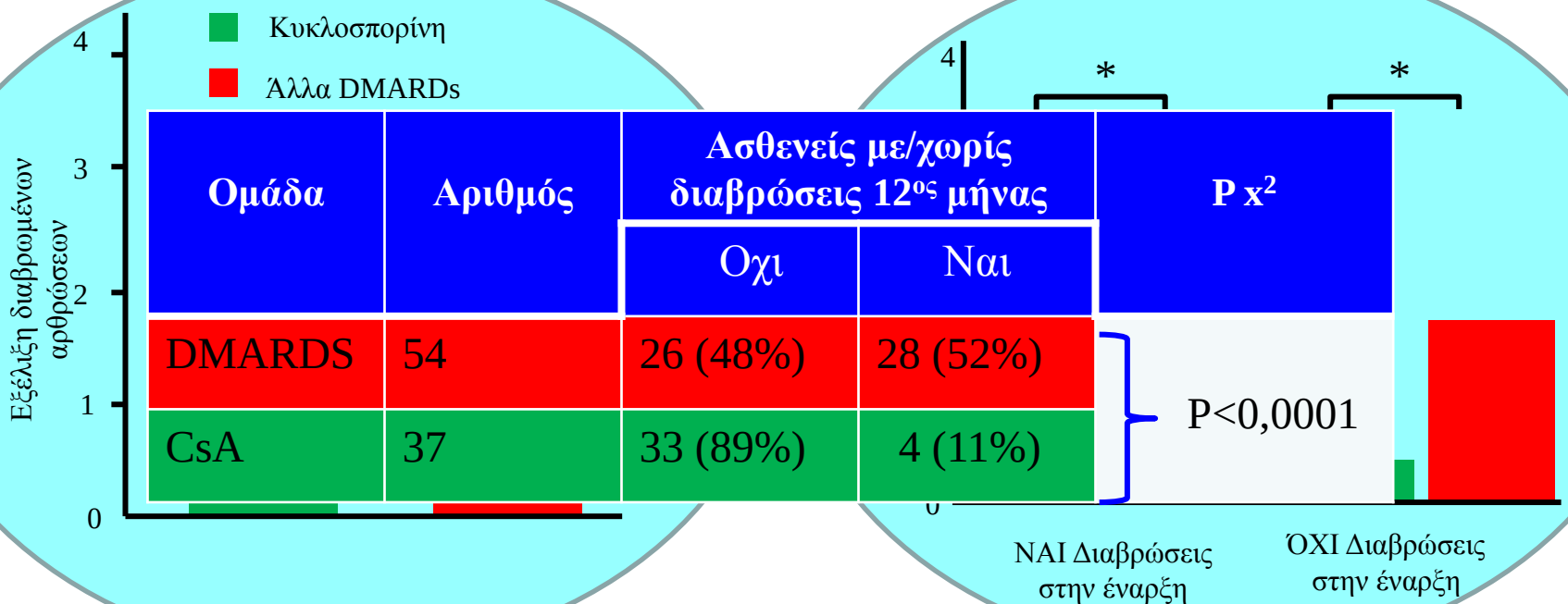
Κυκλοσπορίνη έναντι συμβατικών DMARDs

Ανοιχτή τυχαιοποιημένη 1έτους

Πρώιμη PA (6 μήνες-4έτη)

CsA: 167 ασθενείς (3 mg/Kg/day δυνατή αύξηση μέχρι 5mg)

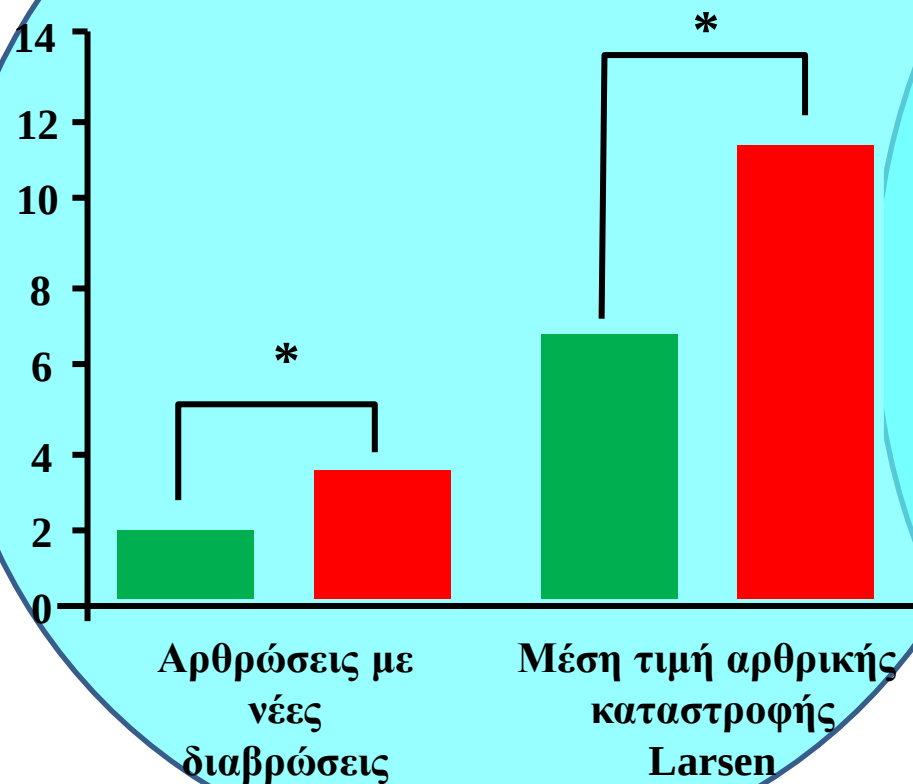
DMARDs: 173 ασθενείς (ανθελonoσιακά, χρυσός, πενικιλλαμίνη, ΣΣΖ)



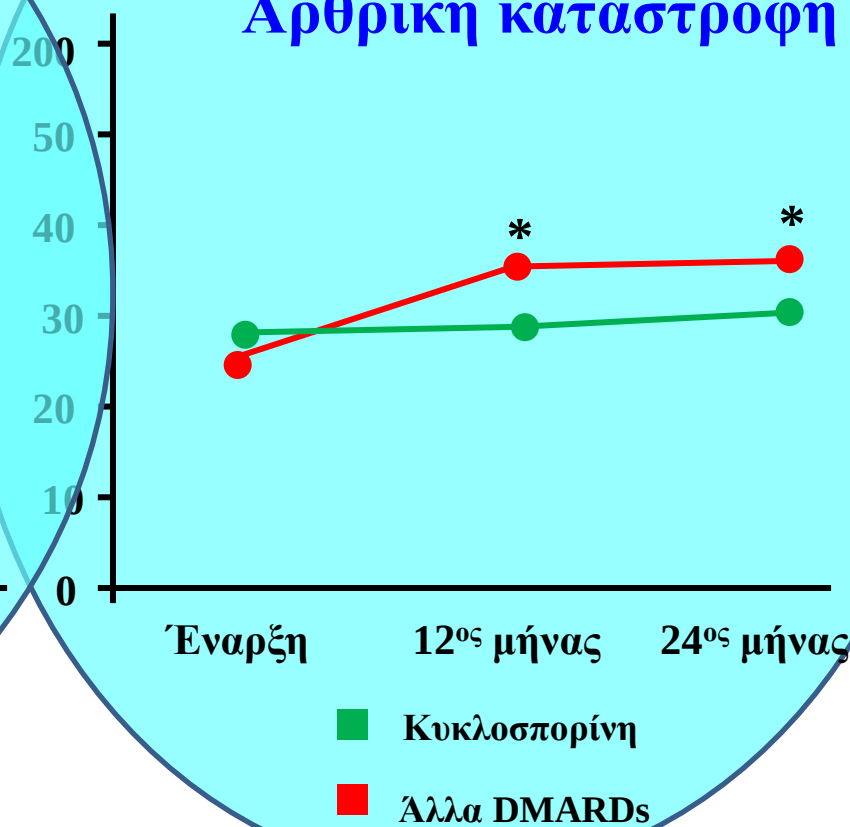


2^ο έτος

Ακτινολογική εξέλιξη



Larsen score Αρθρική καταστροφή



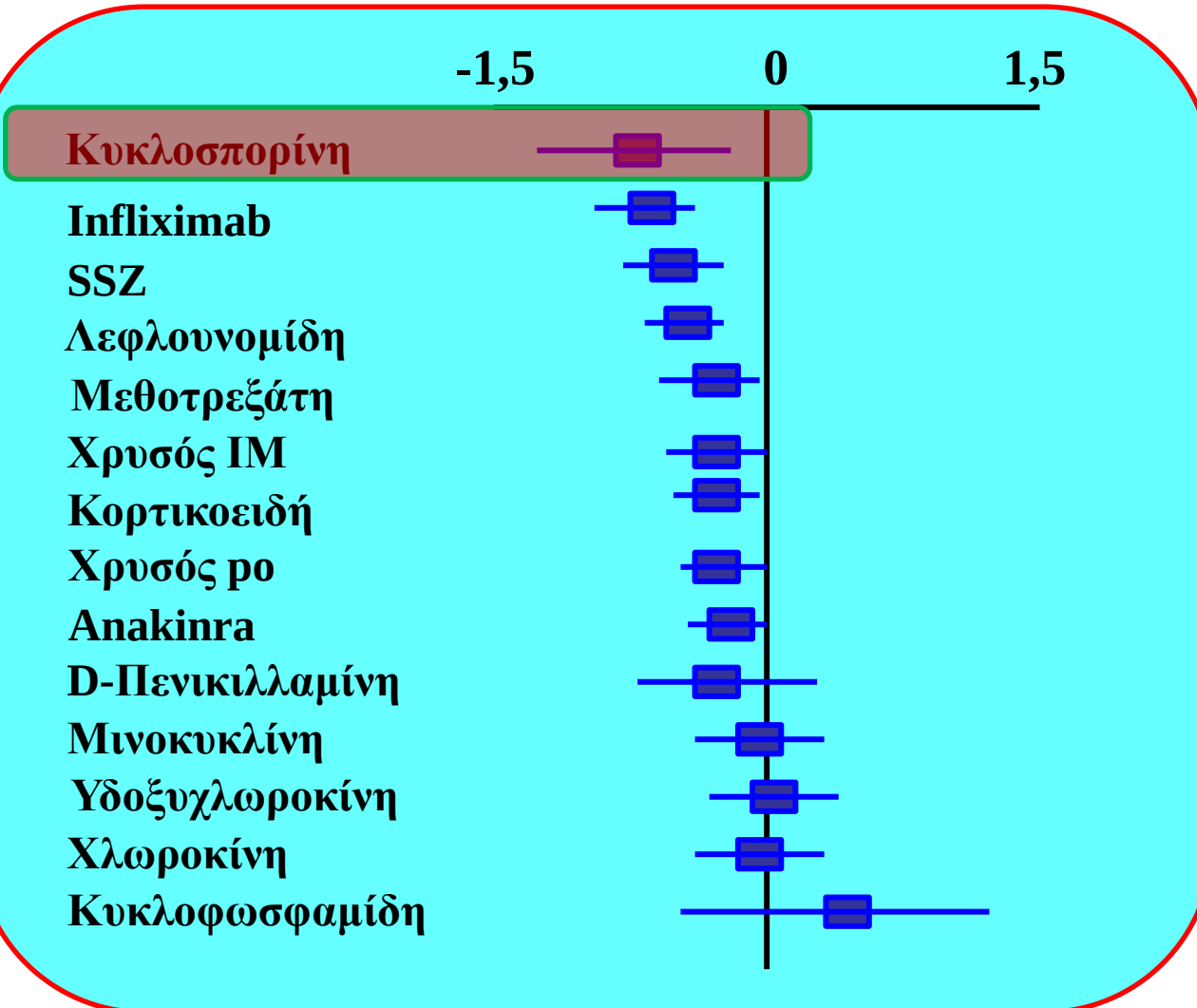
Κυκλοσπορίνη , Μονοθεραπεία, RA

- Καλύτερο από το εικονικό
- Αποτελεσματικότητα παρόμοια με τα άλλα DMARDs
- Επιβραδύνει την ακτινολογική εξέλιξη
- Σχετικά καλή ασφάλεια

The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials

G. Jones

Rheumatology 2003;42:6–13



Επεξήγηση περιορισμού αρθρικής καταστροφής

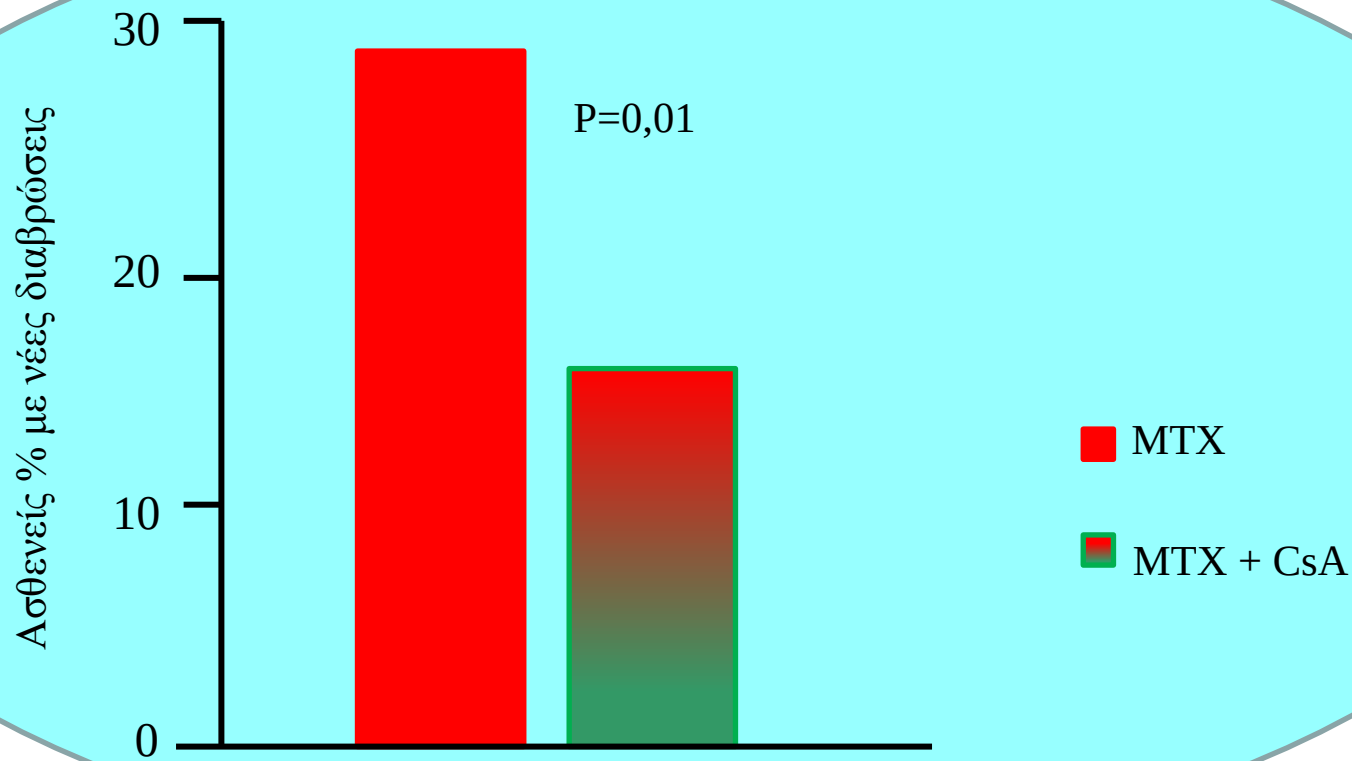
IL-15 επάγει
↓
IL17 επάγει RANKL
↓
Οστεοκλαστογέννεση
↓
Οστική απορρόφηση
Διαβρώσεις

Η CsA εμποδίζει την
παραγωγή IL-15
↓
↓IL-17, RANKL
↓
↓Οστεοκλαστογέννεσης

Περιορισμός
ακτινολογικής
εξέλιξης

CARDERA

Κυκλοσπορίνη + Μεθοτρεξάτη: Μικρότερη ακτινολογική εξέλιξη

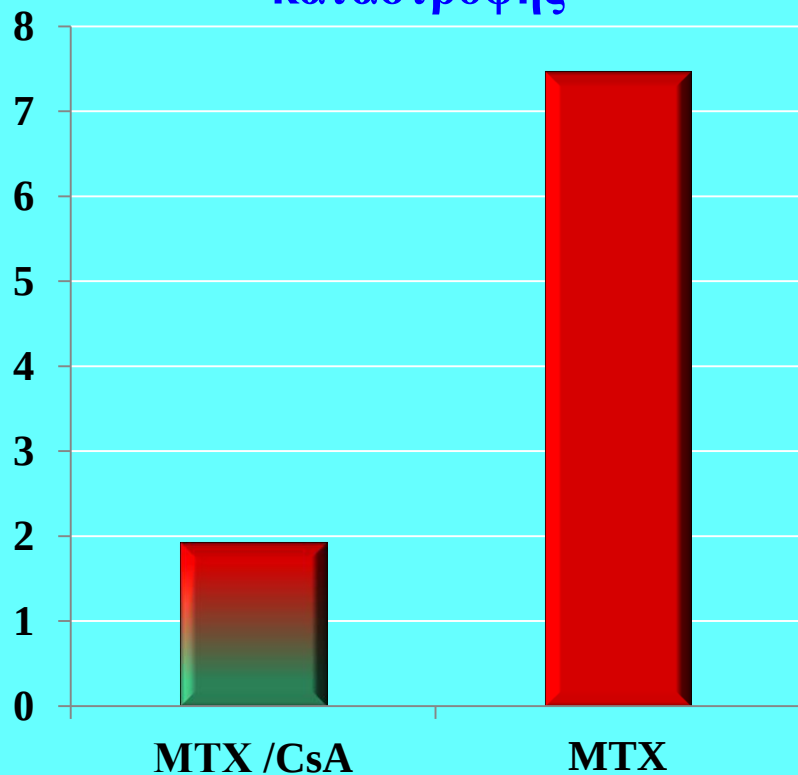


Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone

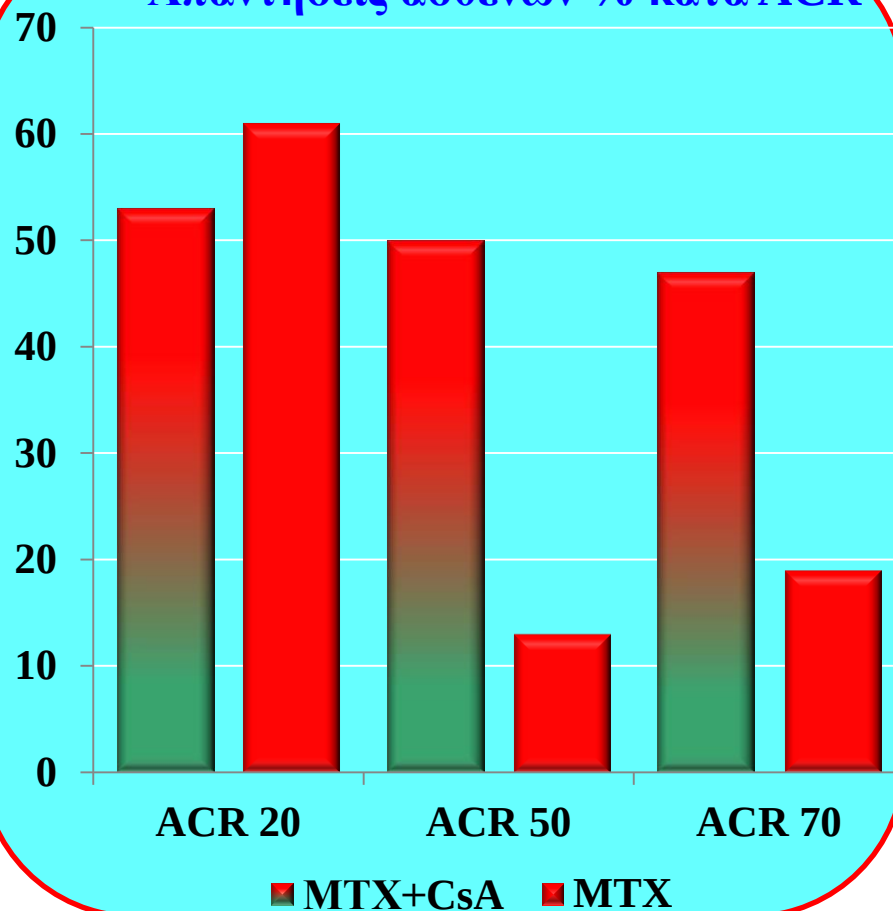
A. Marchesoni

Rheumatology 2003;42:1545–1549

Μεταβολή βαθμού
καταστροφής

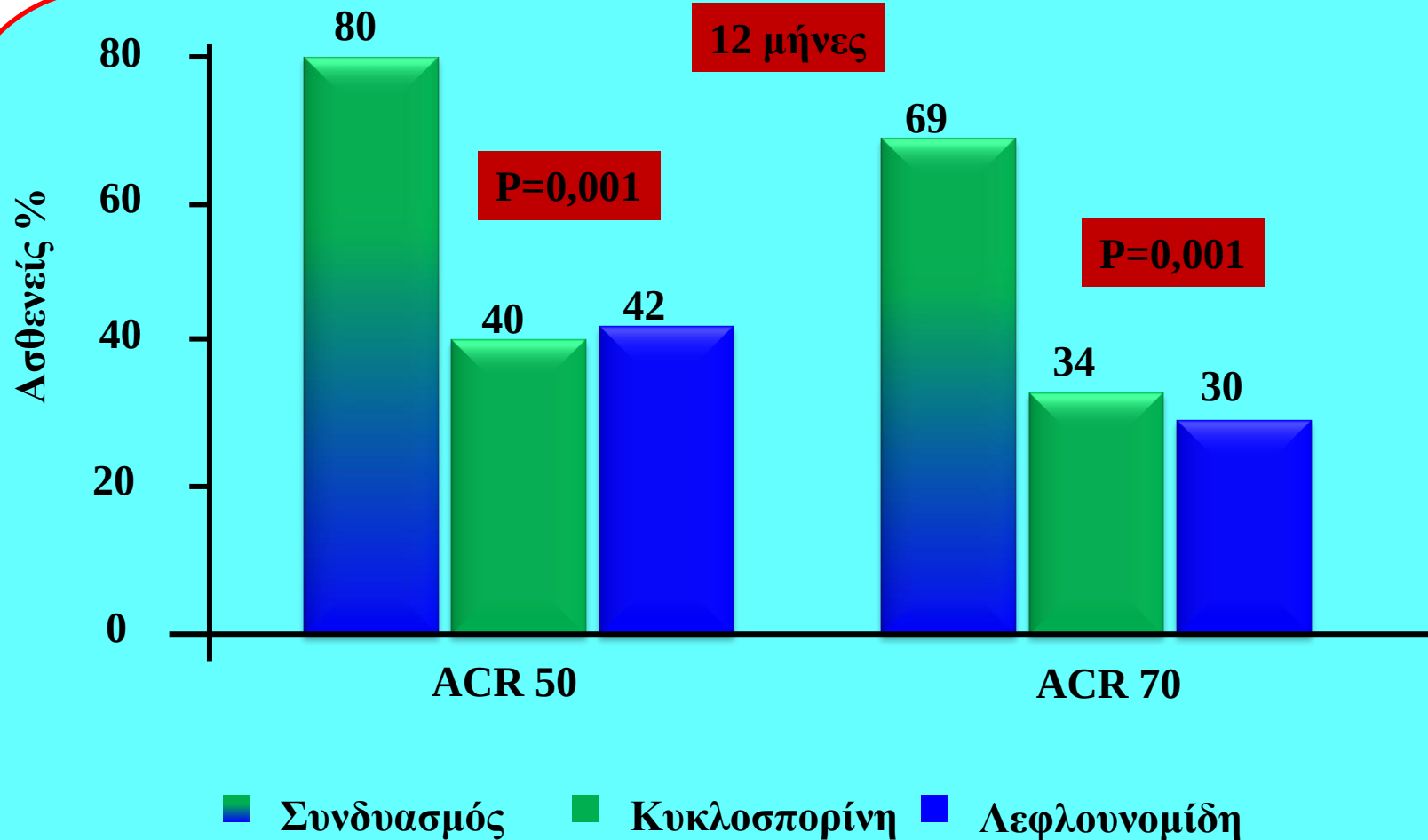


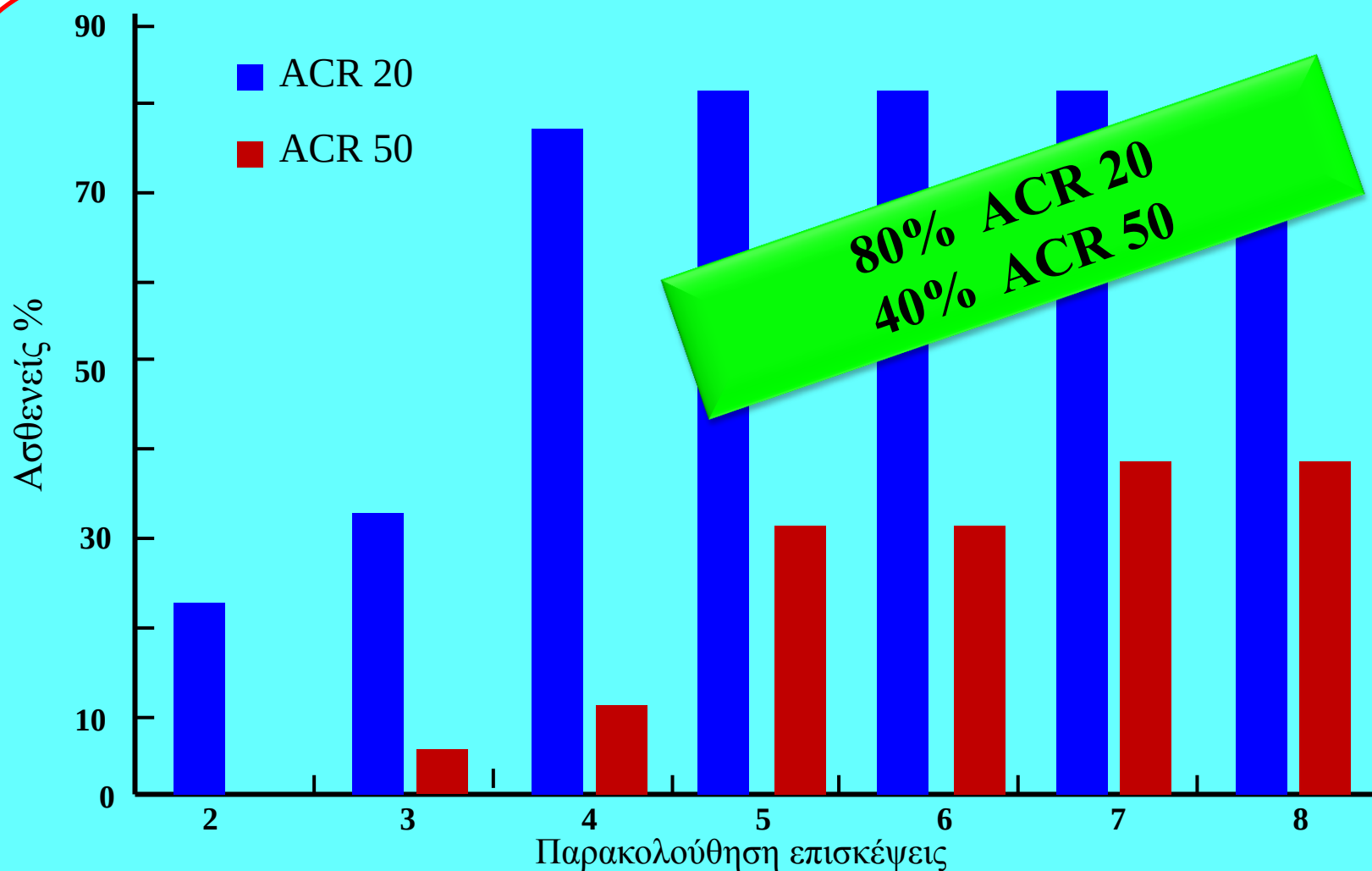
Απαντήσεις ασθενών % κατά ACR



Combination of Cyclosporine and Leflunomide versus Single Therapy in Severe Rheumatoid Arthritis

The Journal of Rheumatology 2006; 33:3

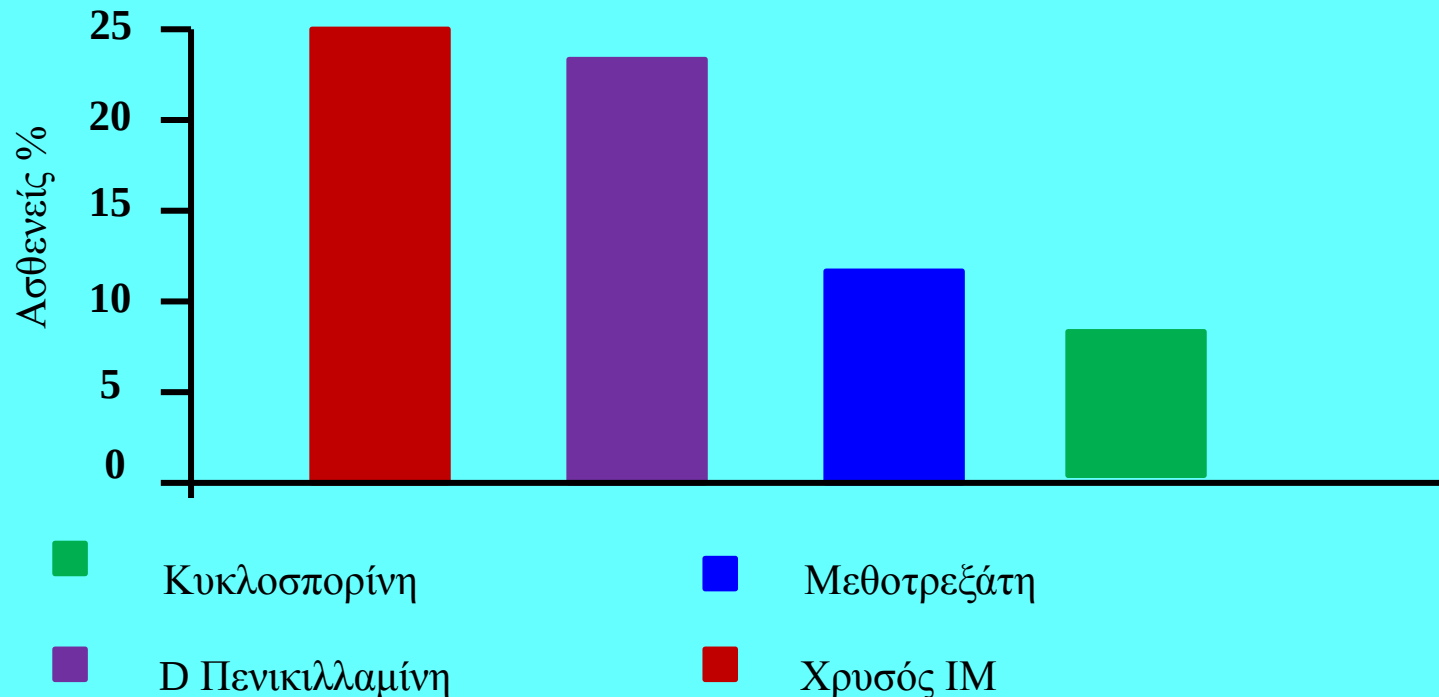




Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Early Rheumatoid Arthritis: A Longterm Observational Study

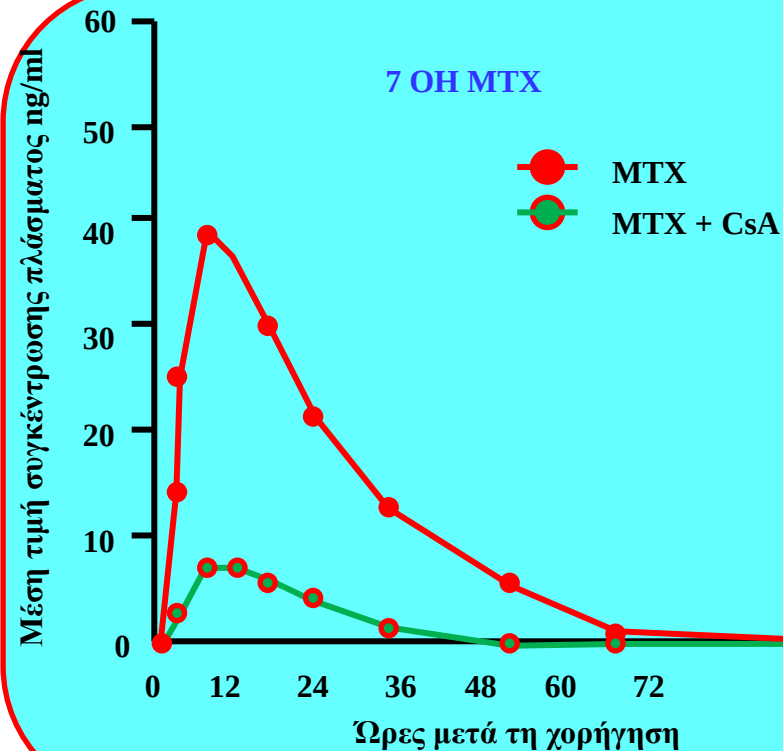
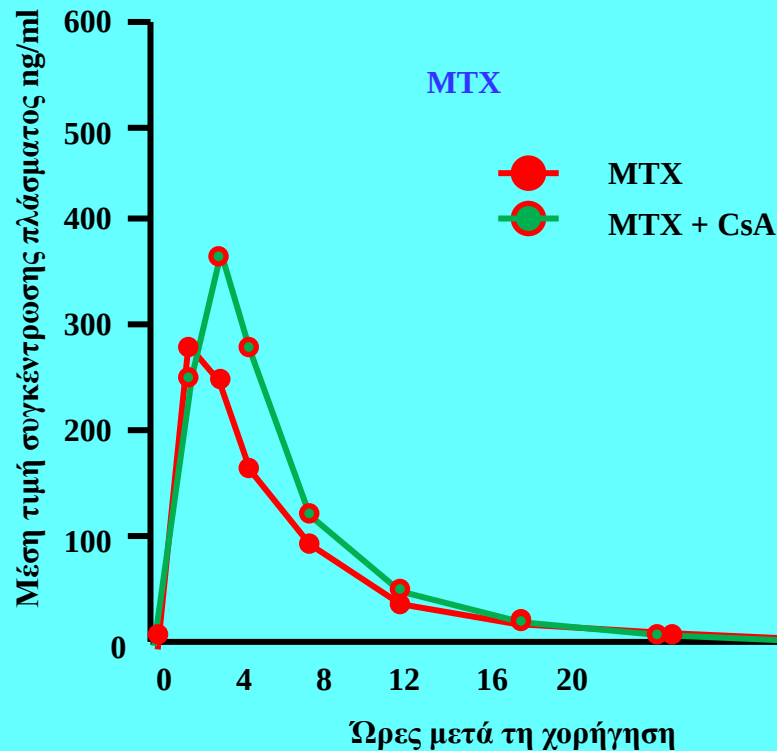
J Rheumatol 2002;29:261-6

Διακοπή DMARDs λόγω ΑΕ



Combined oral cyclosporin and methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis elevates methotrexate levels and reduces 7-hydroxymethotrexate levels when compared with methotrexate alone

R. I. Fox Rheumatology 2003;42:989–994



- Σε πρώιμη, ενεργό PA η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης είναι **ισοδύναμη** ή/και **μεγαλύτερη** άλλων DMARDs στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης

- Σε ανθεκτική PA ο συνδυασμός της CsA με DMARDs ή/και με βιολογικούς παράγοντες είναι **καλά ανεκτός** και **βελτιώνει την κλινική ανταπόκριση**



Kim Kardashian

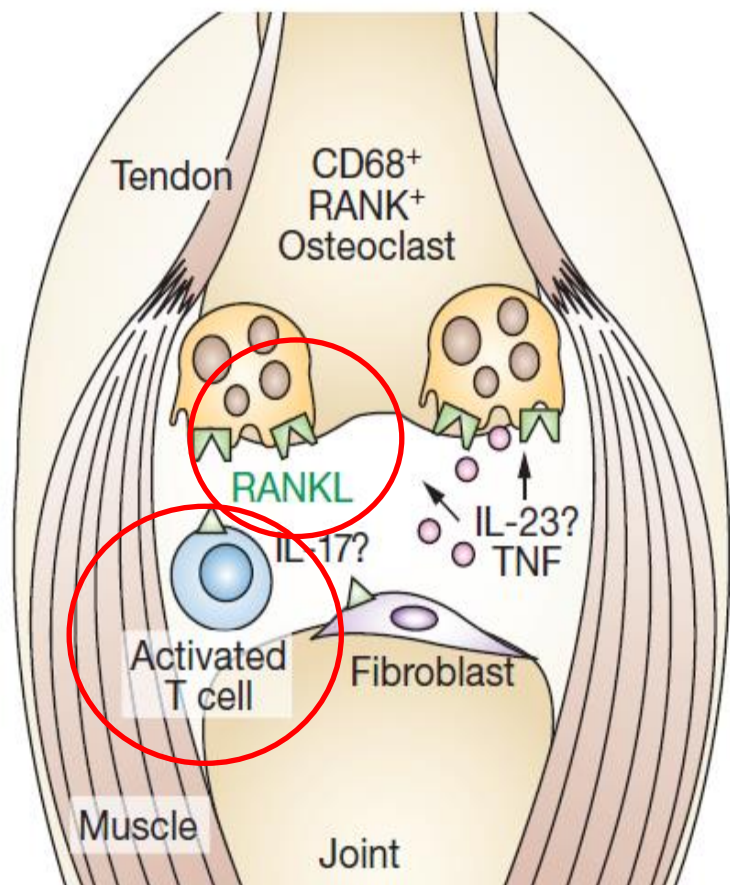


LeAnn Rimes

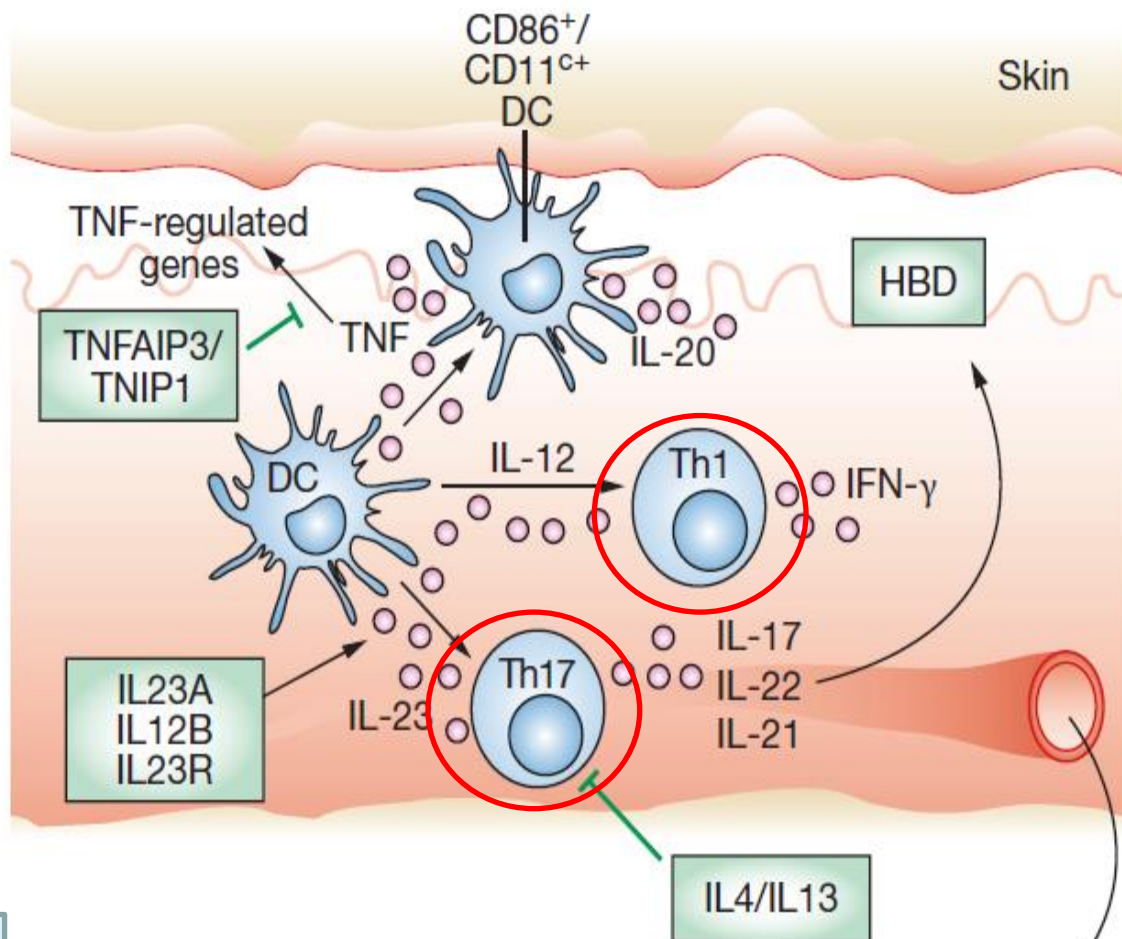


CariDee English



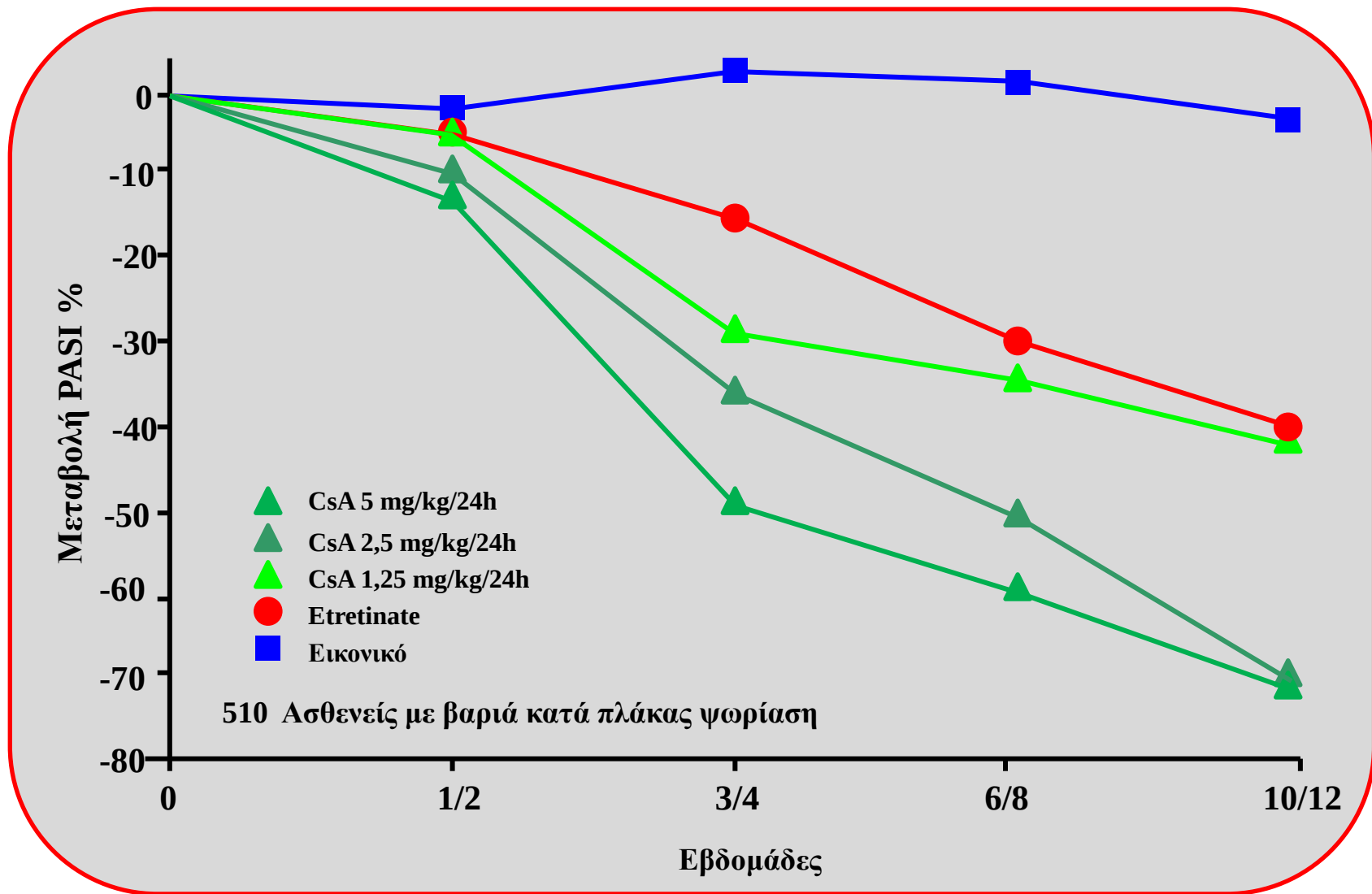


- Αυξημένη ενεργοποίηση λευκοκυττάρων
- Φλεγμονή άρθρωσης
- Ενθεσίτιδα
- Οστεοκλαστογένεση RANKL επαγόμενη
- Οστική απορρόφηση από CD68⁺ οστεοκλάστες

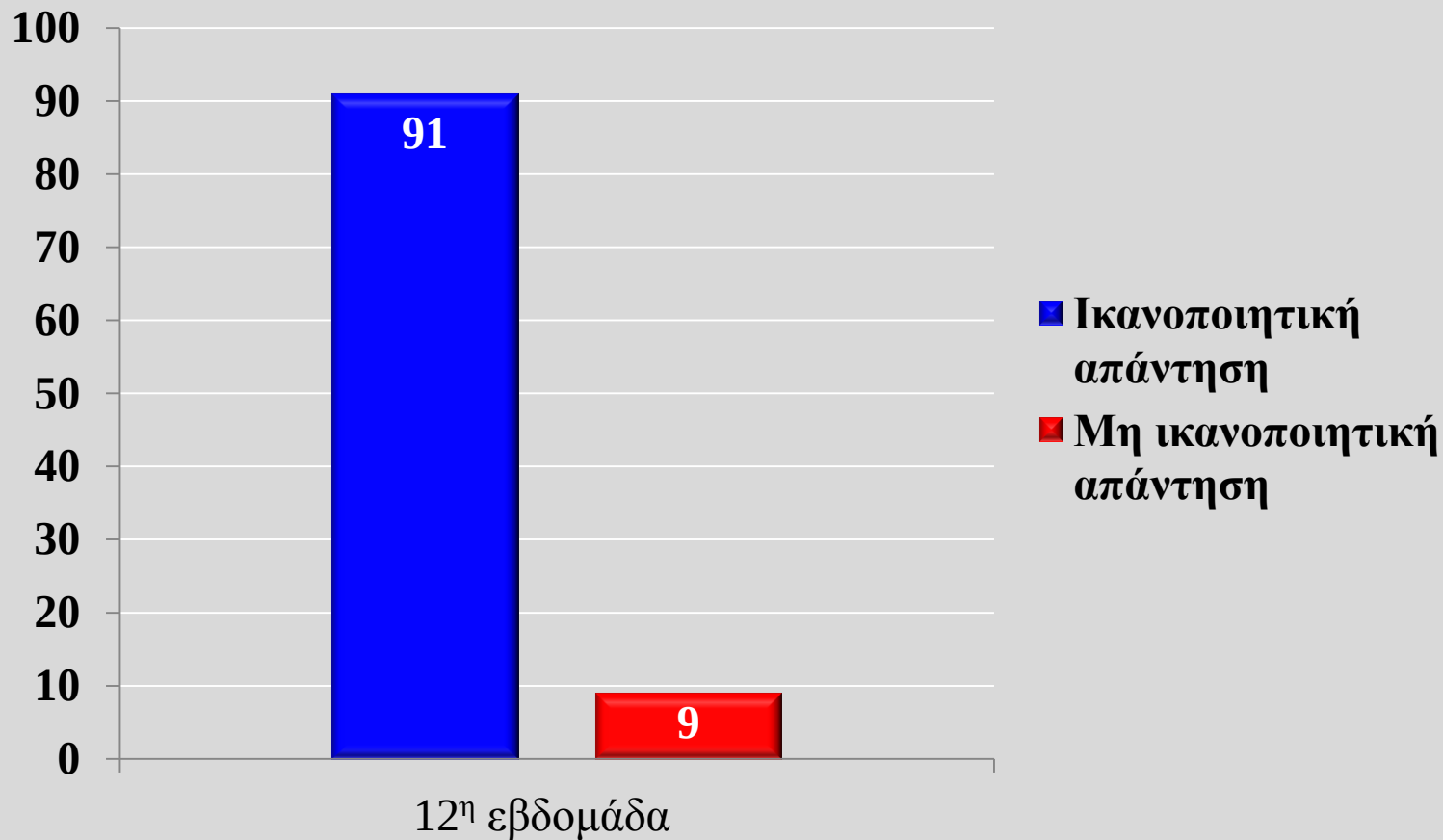


- Συστηματική αύξηση κυτταροκινών
- Αυξημένη ενεργοποίηση κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων

Κλινική αποτελεσματικότητα στην Ψωρίαση



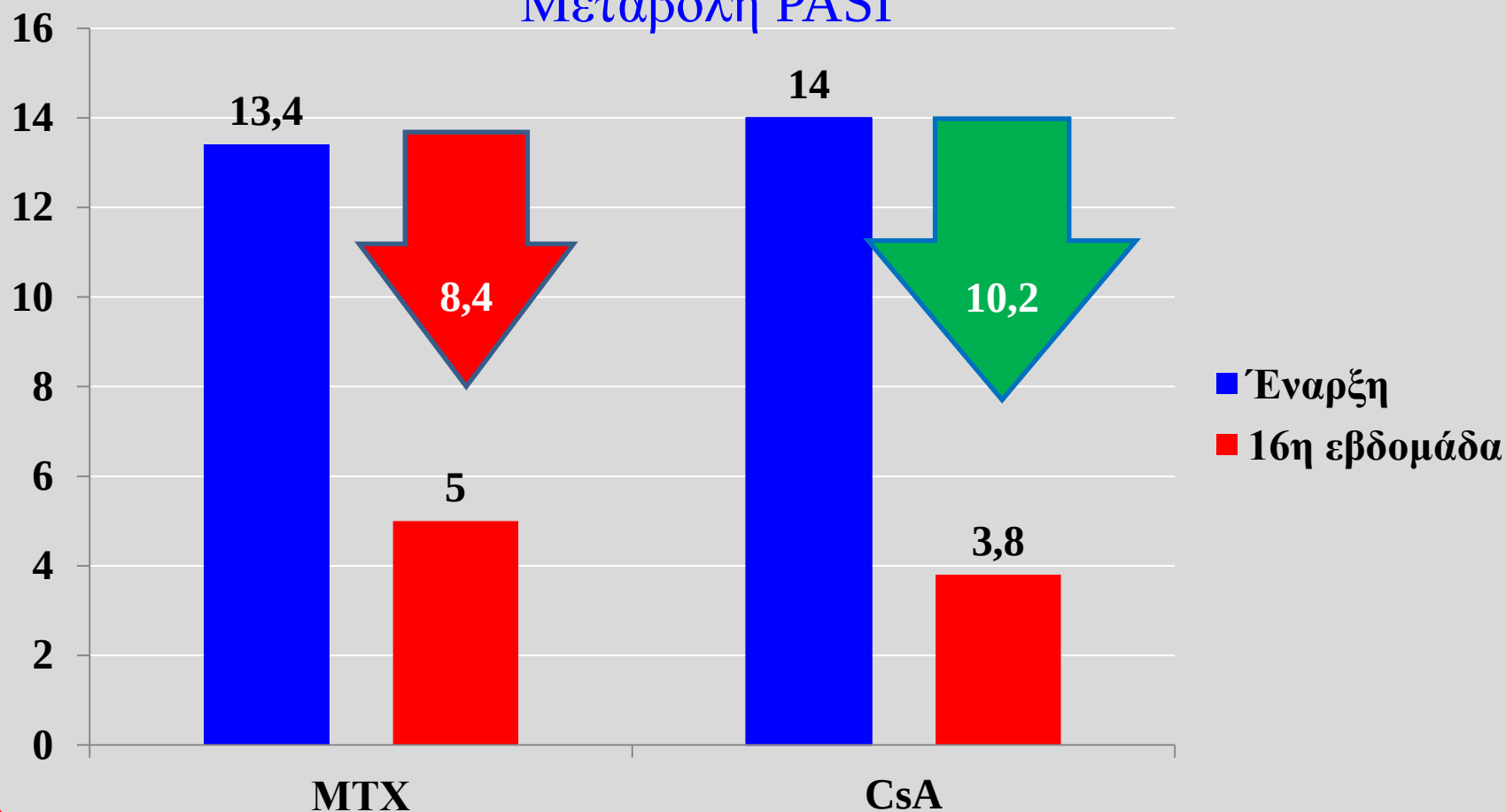
Κλινική αποτελεσματικότητα και ταχύτητα δράσης



Ικανοποιητική κλινική απάντηση: Βελτίωση PASI κατά 75%

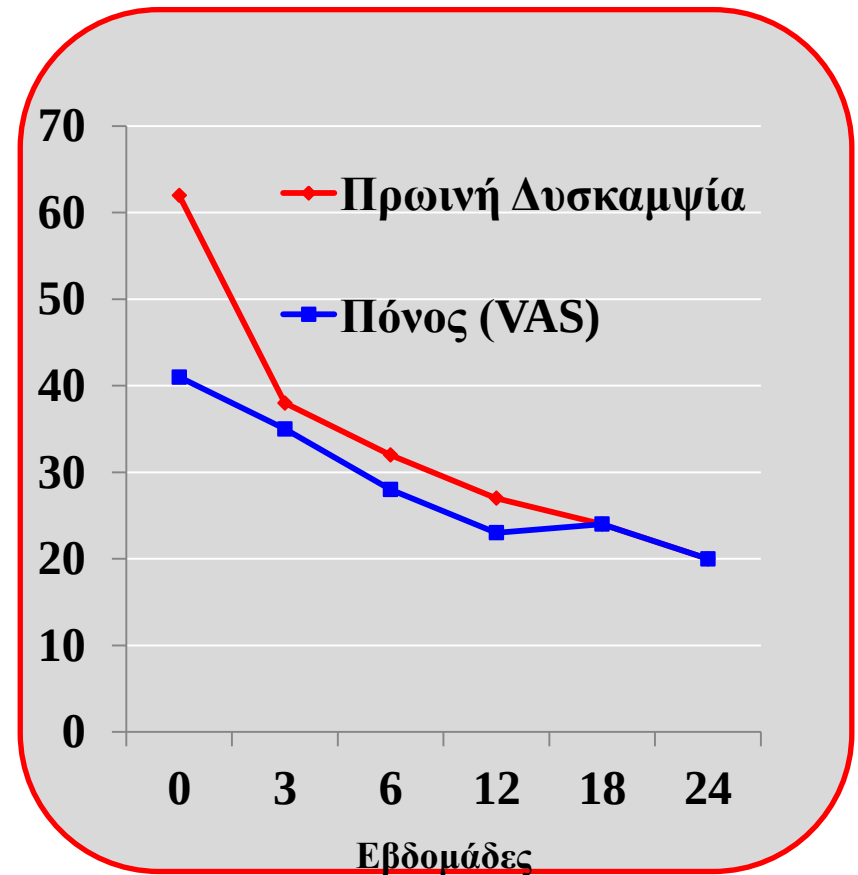
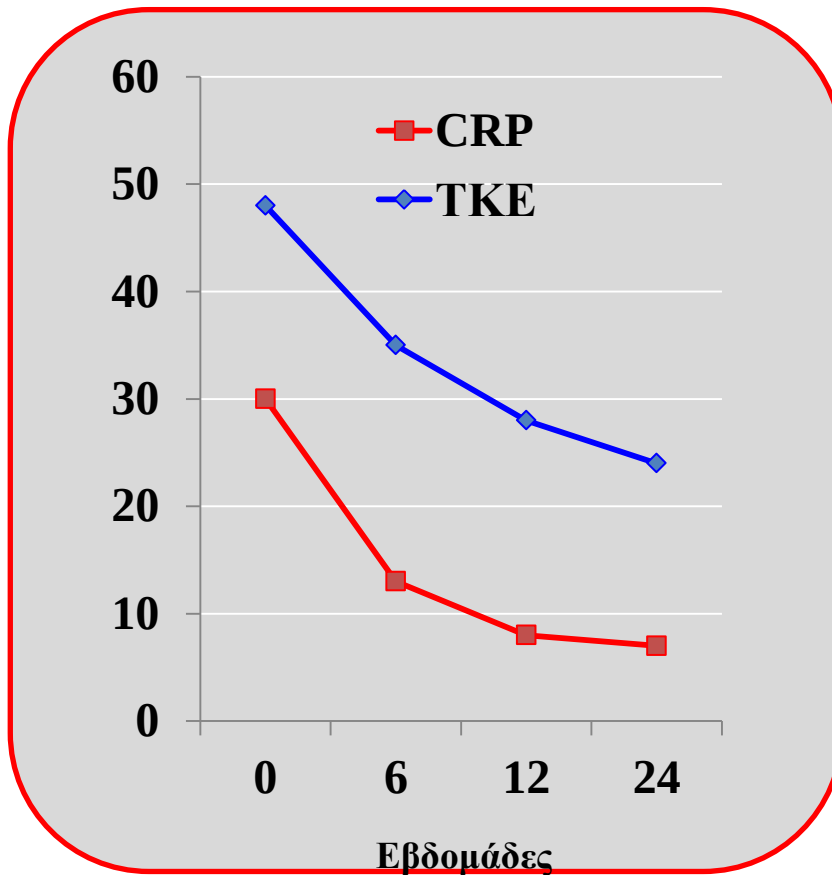
Κυκλοσπορίνη vs Μεθοτρεξάτη

Μεταβολή PASI



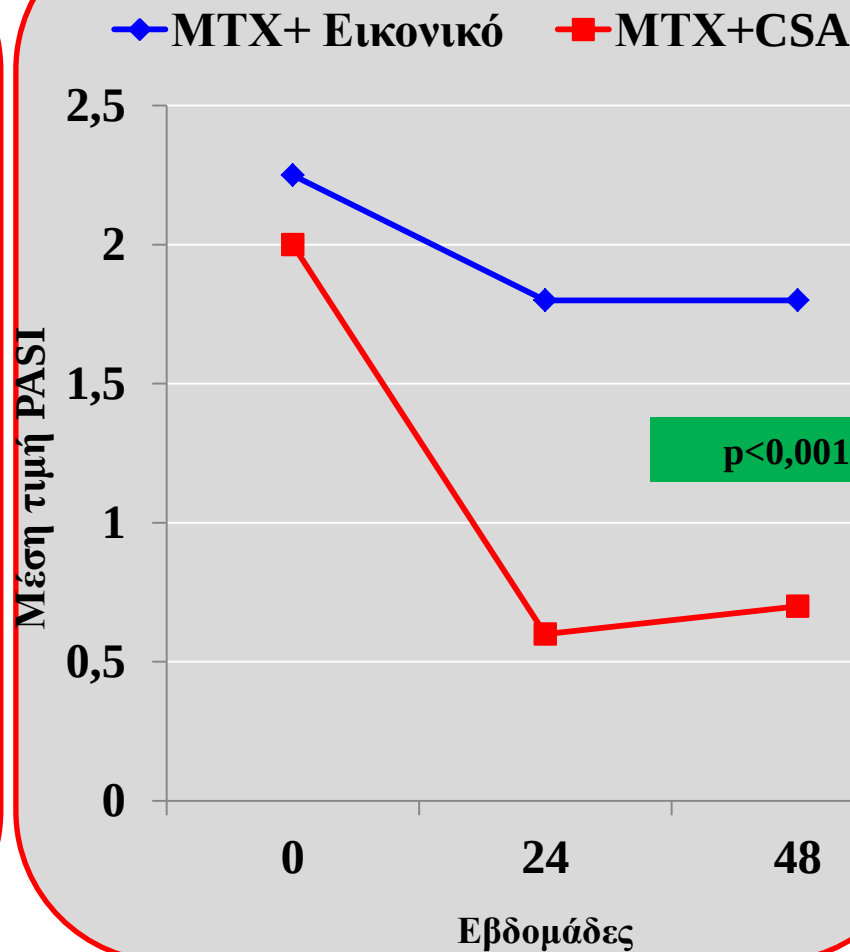
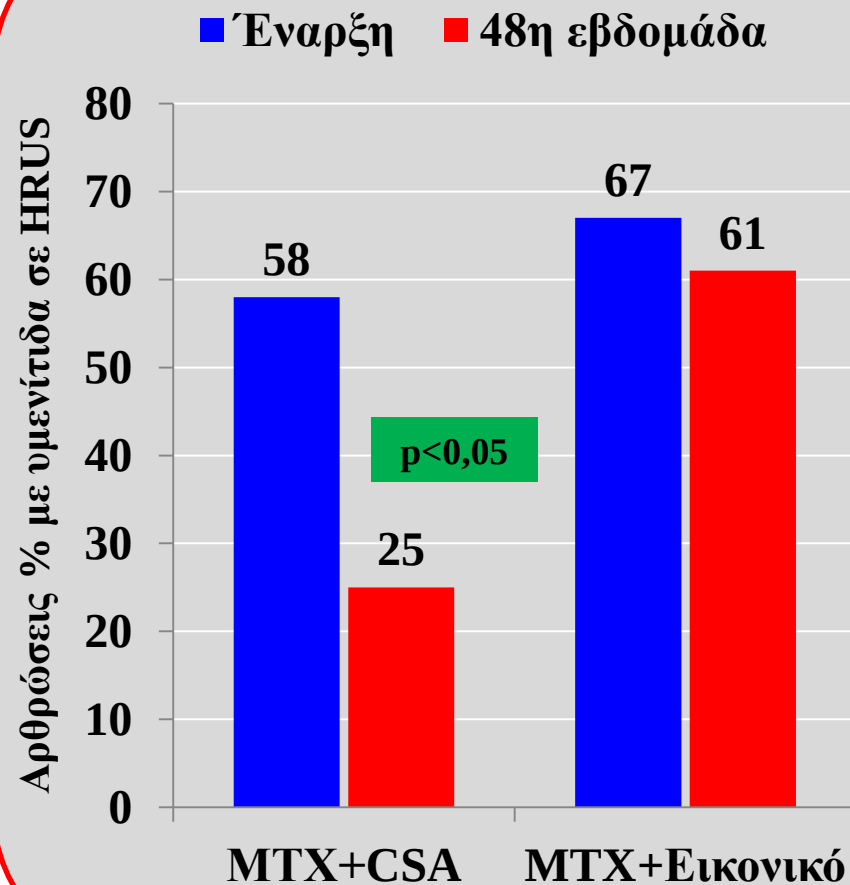
ΨΑ

δείκτες φλεγμονής, δυσκαμψία και πόνος

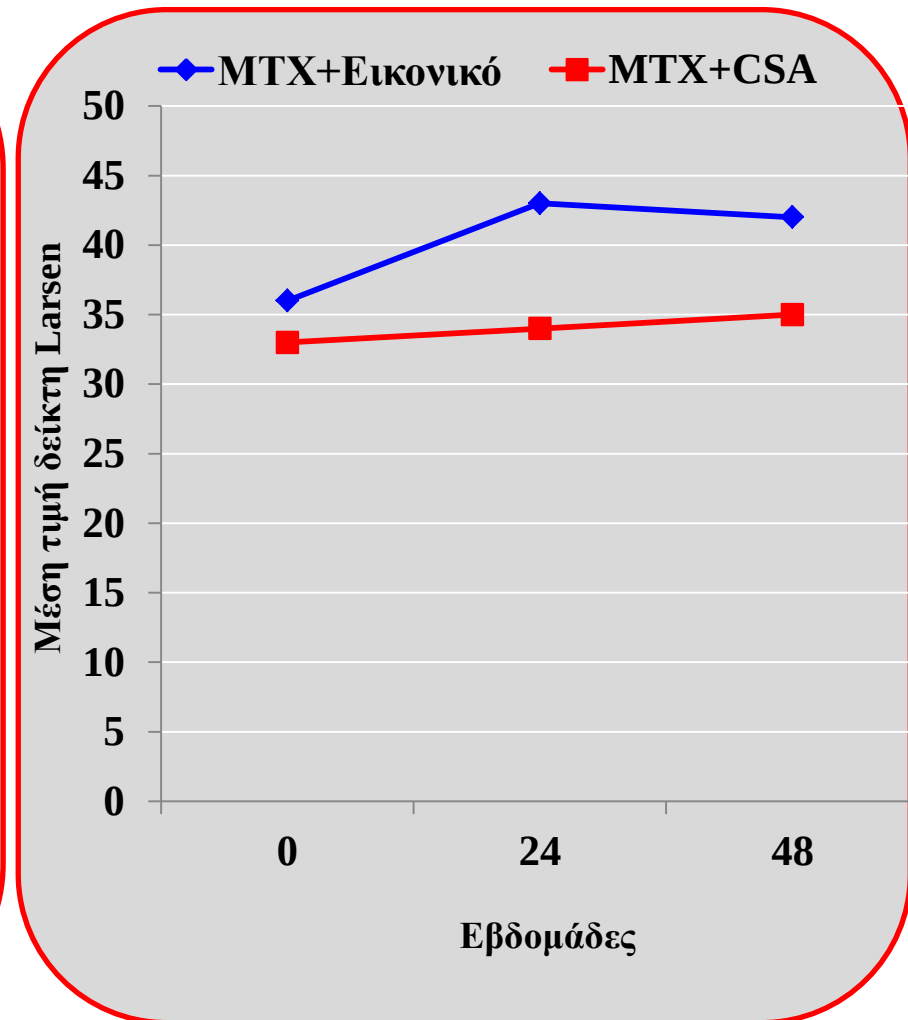
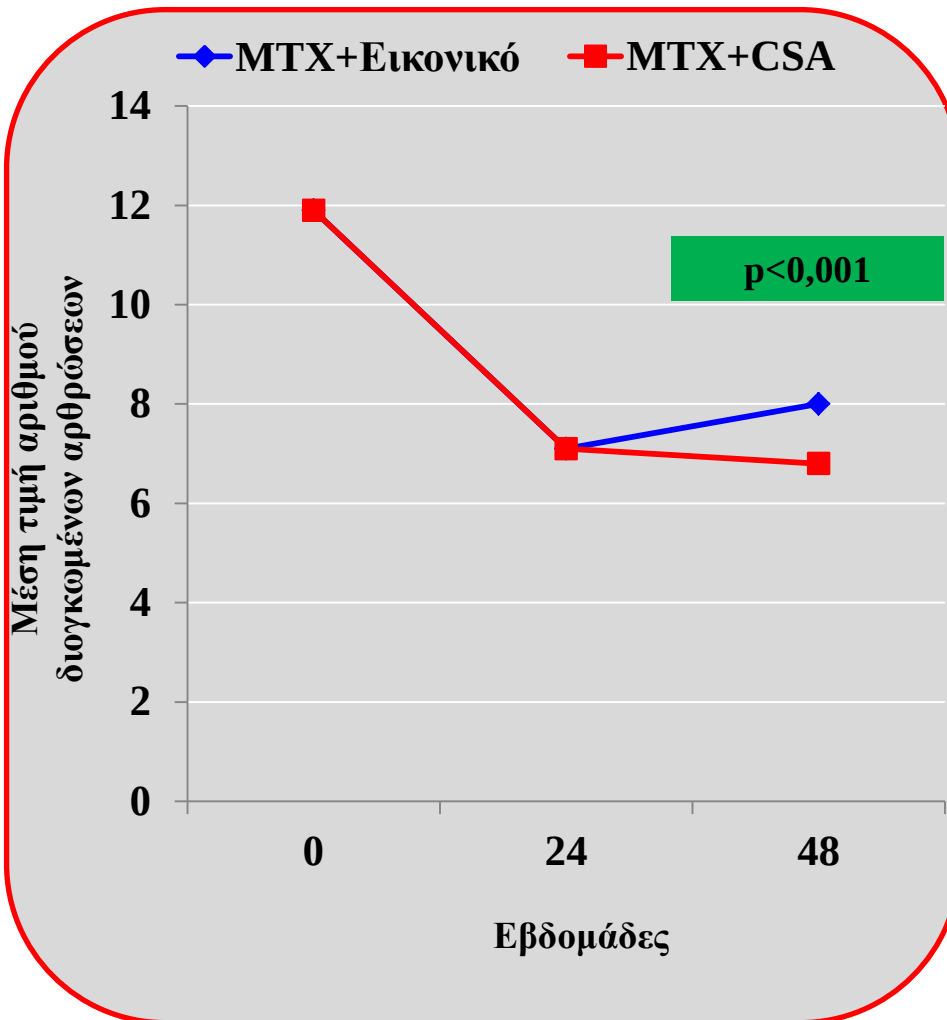


A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis

Ann Rheum Dis 2005 64: 859-864



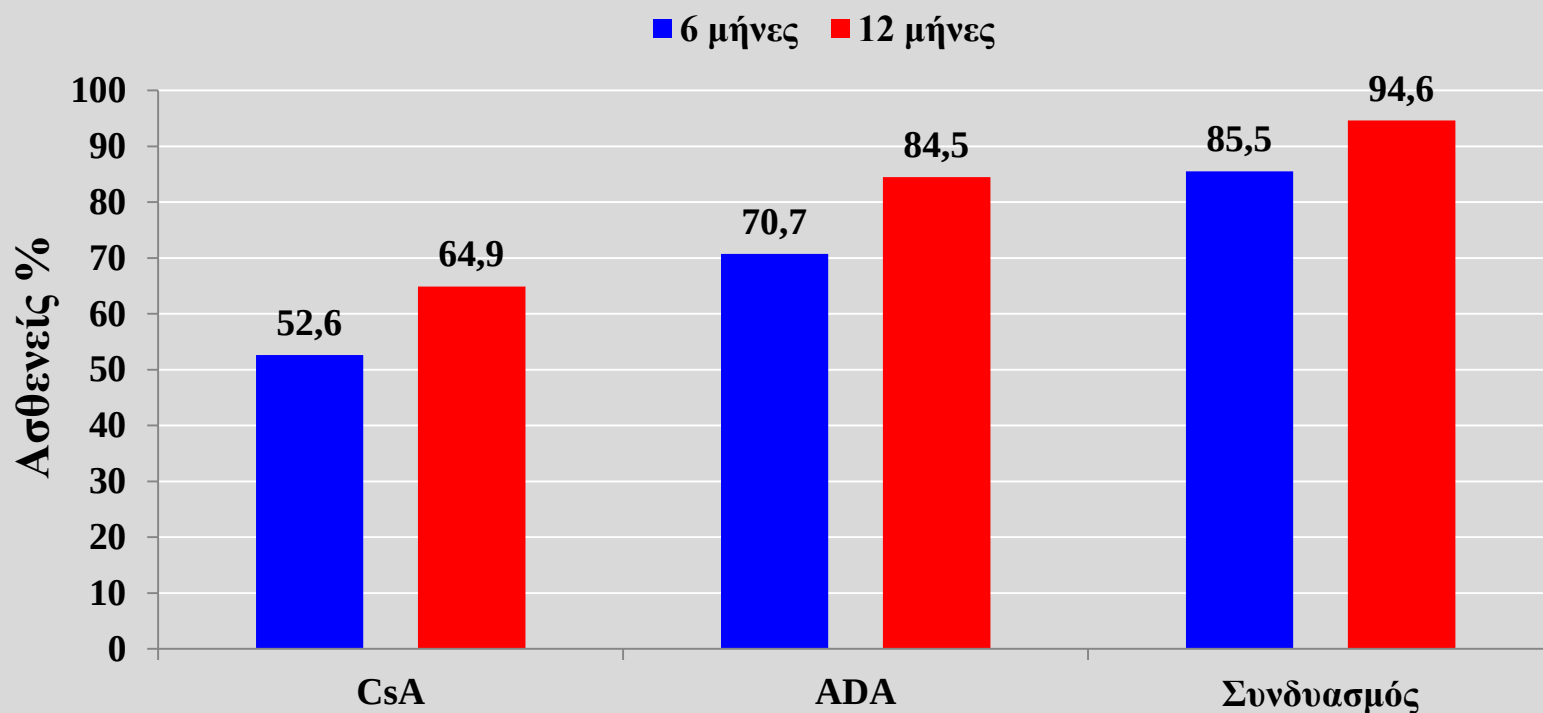
Κυκλοσπορίνη κλινική και ακτινολογική ανταπόκριση



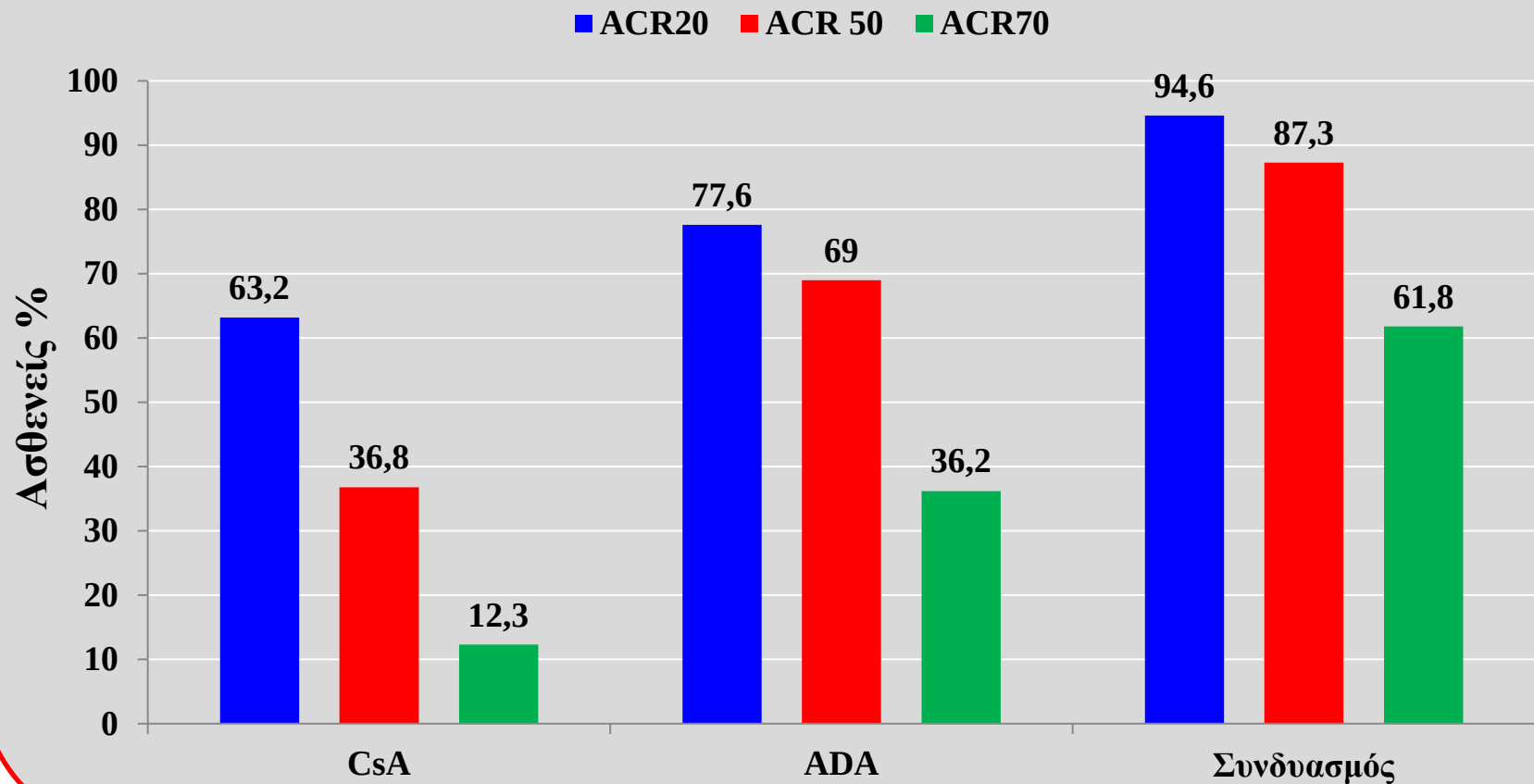
Adalimumab or Cyclosporine as Monotherapy and in Combination in Severe Psoriatic Arthritis: Results from a Prospective 12-month Nonrandomized Unblinded Clinical Trial

The Journal of Rheumatology 2011; 38:11

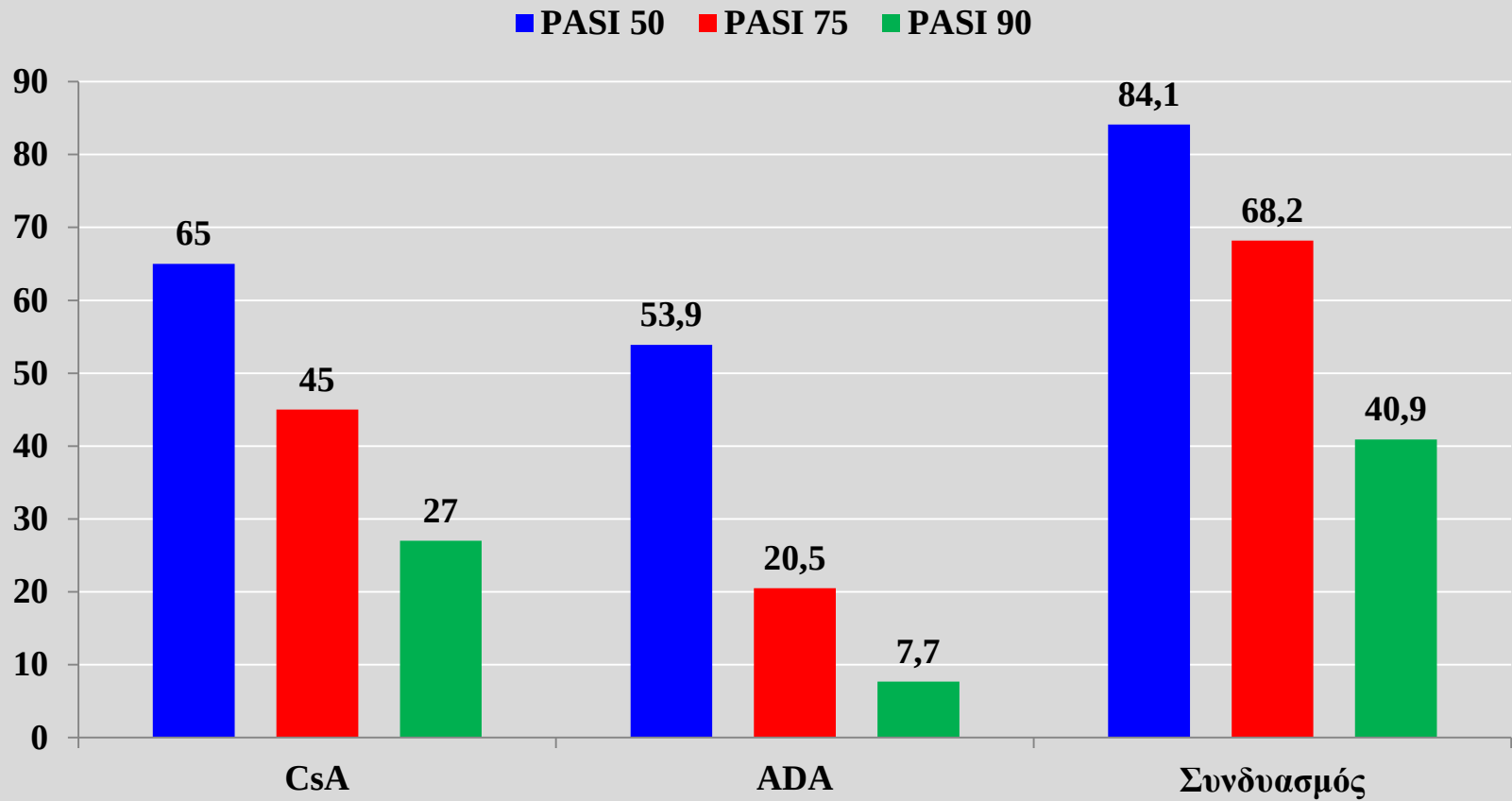
Ρυθμός απάντησης PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria)



12 μήνες: Αποτελεσματικότητα στις αρθρώσεις



12 μήνες: Αποτελεσματικότητα στο δέρμα

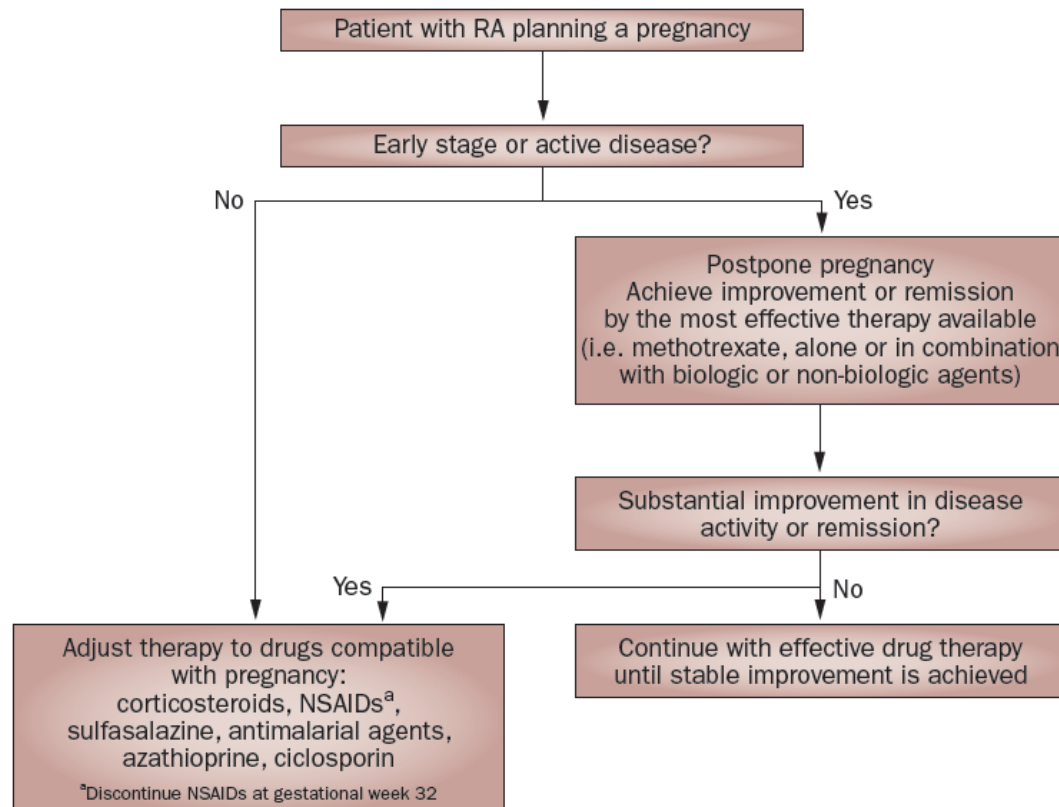


Ανεπιθύμητες ενέργειες

Adverse Event	Cyclosporine, n = 57, %	Adalimumab, n = 58, %	Combination, n = 55, %
Any AE	44 (77.19)	40 (68.96)	33 (60.00)
Any serious AE	3 (5.26)	4 (6.90)	2 (3.64)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (7.02)	5 (8.62)	3 (5.45)
Any infectious AE	2 (3.51)	6 (10.34)	3 (5.45)
Any serious infectious AE	0 (0)	1 (1.72)	0 (0)
Common clinical AE ($\geq 3\%$ in either study branch)			
Upper respiratory tract infection	1 (1.75)	5 (8.62)	1 (1.82)
Urinary tract infection	1 (1.75)	1 (1.72)	2 (3.64)
Hypertension	9 (15.79)	1 (1.72)	1 (1.82)
Aggravated psoriasis	1 (1.75)	3 (5.17)	0 (0)
Aggravated PsA	7 (12.28)	3 (5.17)	0 (0)
Nausea/dizziness	3 (5.26)	0 (0)	1 (1.82)

Management of RA medications in pregnant patients

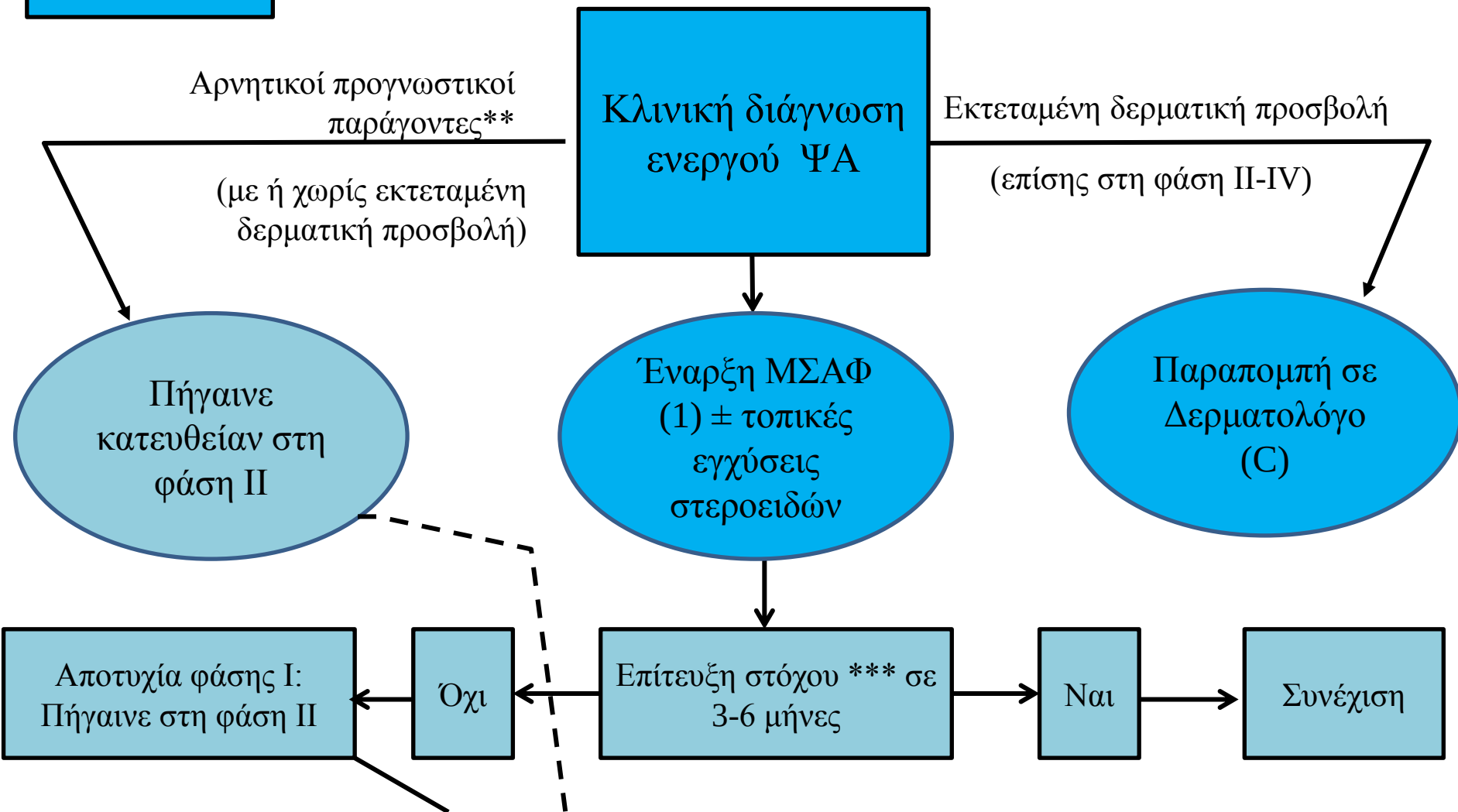
Monika Østensen and Frauke Förger

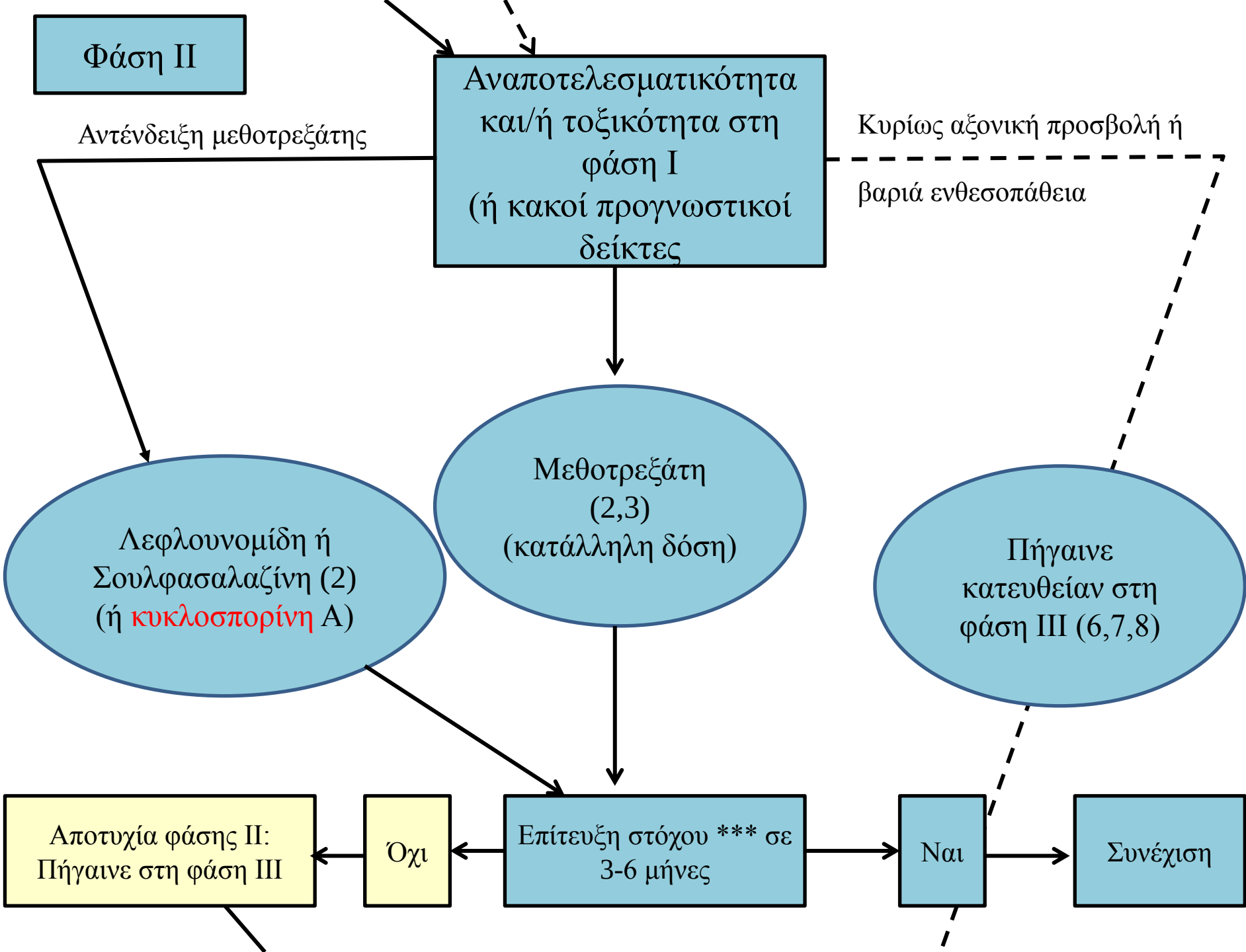


European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies

Ann Rheum Dis 2012 71: 4-12

Φάση I





Φάση III

Αρθρίτιδα με αρνητικούς
προγνωστικούς παράγοντες** (2)

Μη αποτελεσματικότητα
και/ή τοξικότητα στη
φάση II (5)

Αρθρίτιδα χωρίς αρνητικούς
προγνωστικούς παράγοντες**
(2)

Κυρίως αξονική νόσος ή
ενεθεσίτιδα (6,7)

Έναρξη αντι
TNF (5)
(± DMARD)

Όχι

Επίτευξη στόχου *** σε
3-6 μήνες

Έναρξη 2^{ου}
συνθετικού
DMARD(2):
Λεφλουνομίδη,
Σουλφασαλαζίνη
MTX ή
Κυκλοσπορίνη Α
(ή συνδυασμό)

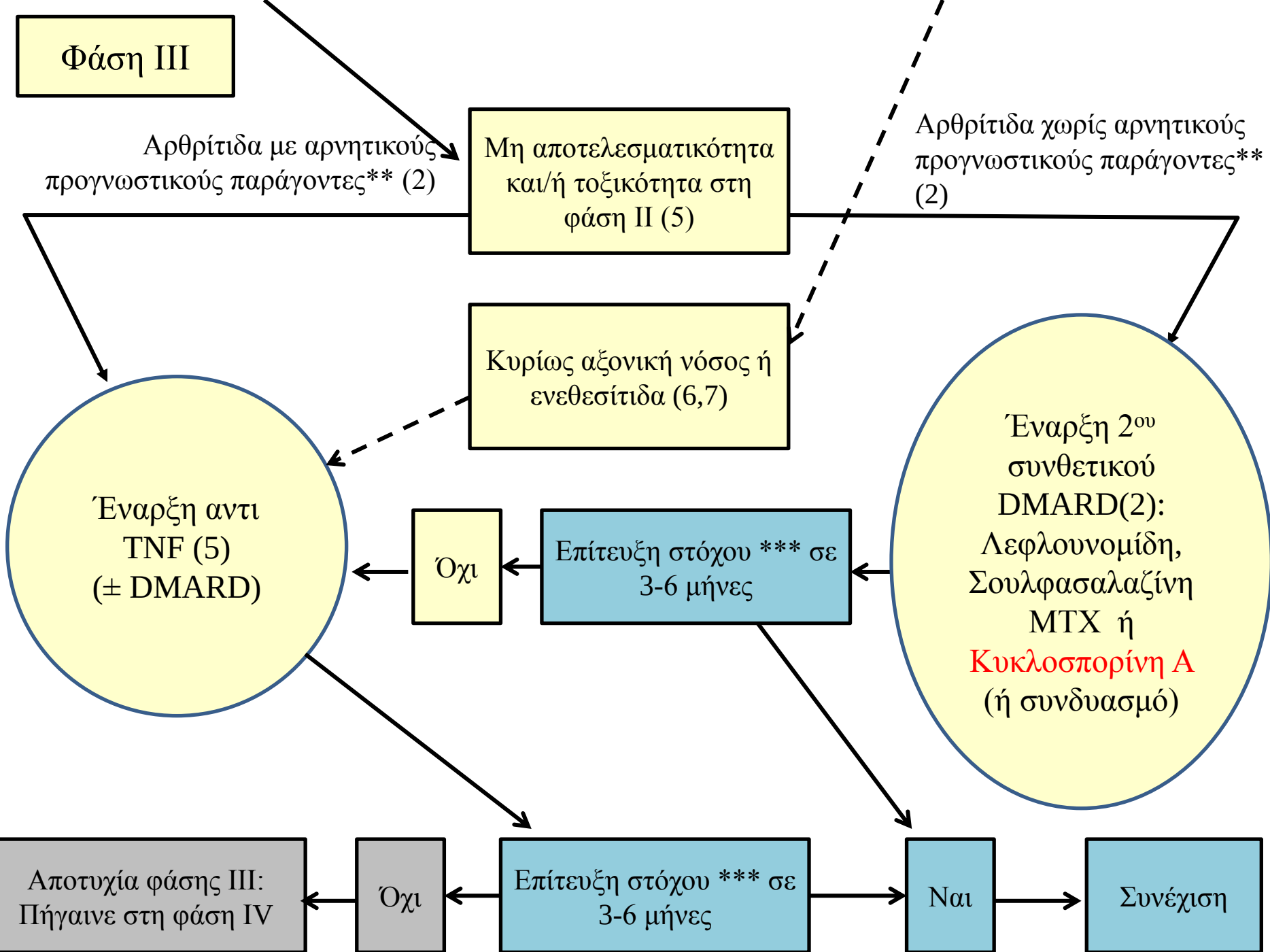
Αποτυχία φάσης III:
Πήγαινε στη φάση IV

Όχι

Επίτευξη στόχου *** σε
3-6 μήνες

Ναι

Συνέχιση



Φάση IV

Μη αποτελεσματικότητα
και/ή τοξικότητα στη
φάση II (5)

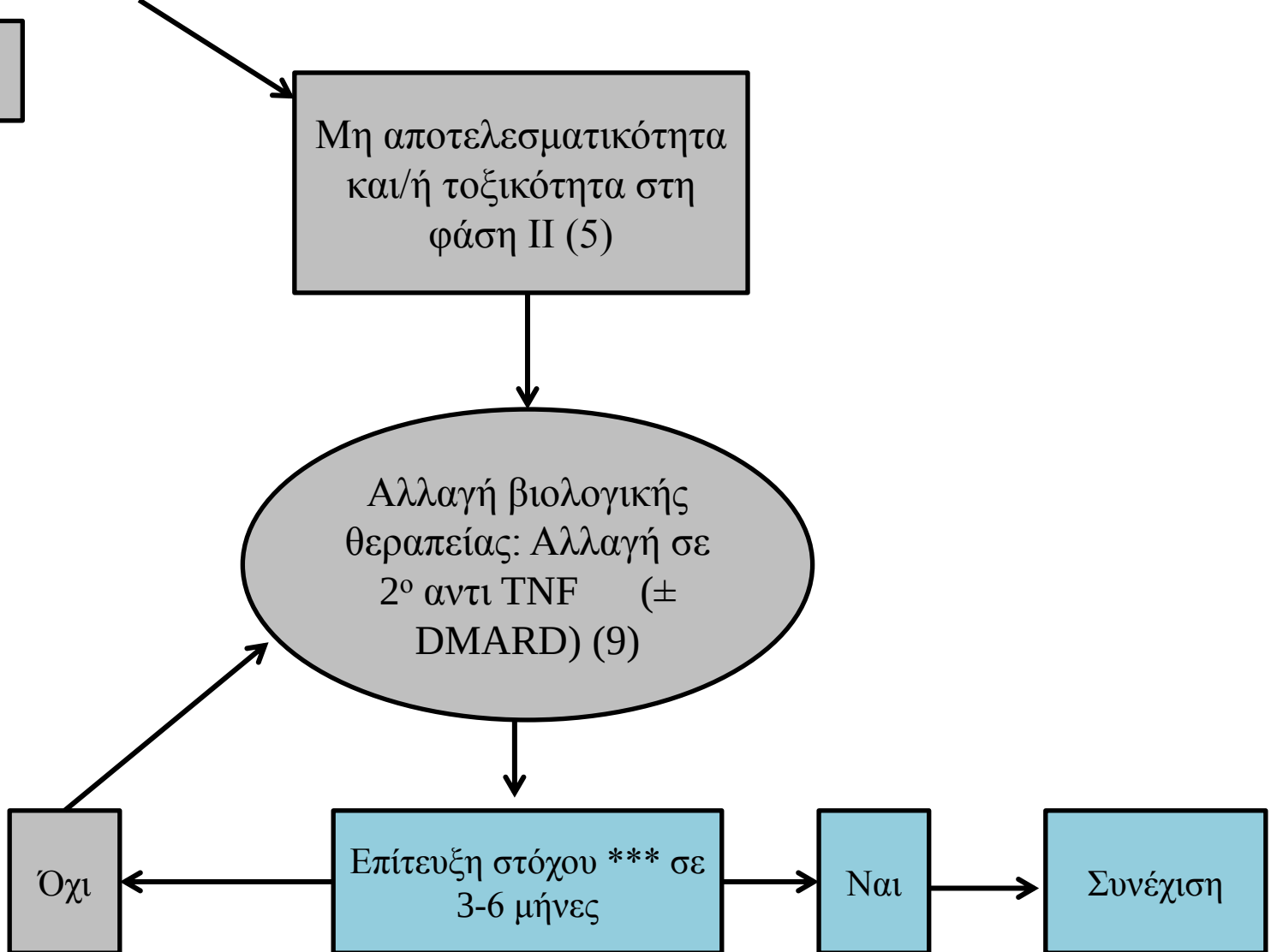
Αλλαγή βιολογικής
θεραπείας: Αλλαγή σε
2^ο αντι TNF (±
DMARD) (9)

Όχι

Επίτευξη στόχου *** σε
3-6 μήνες

Ναι

Συνέχιση

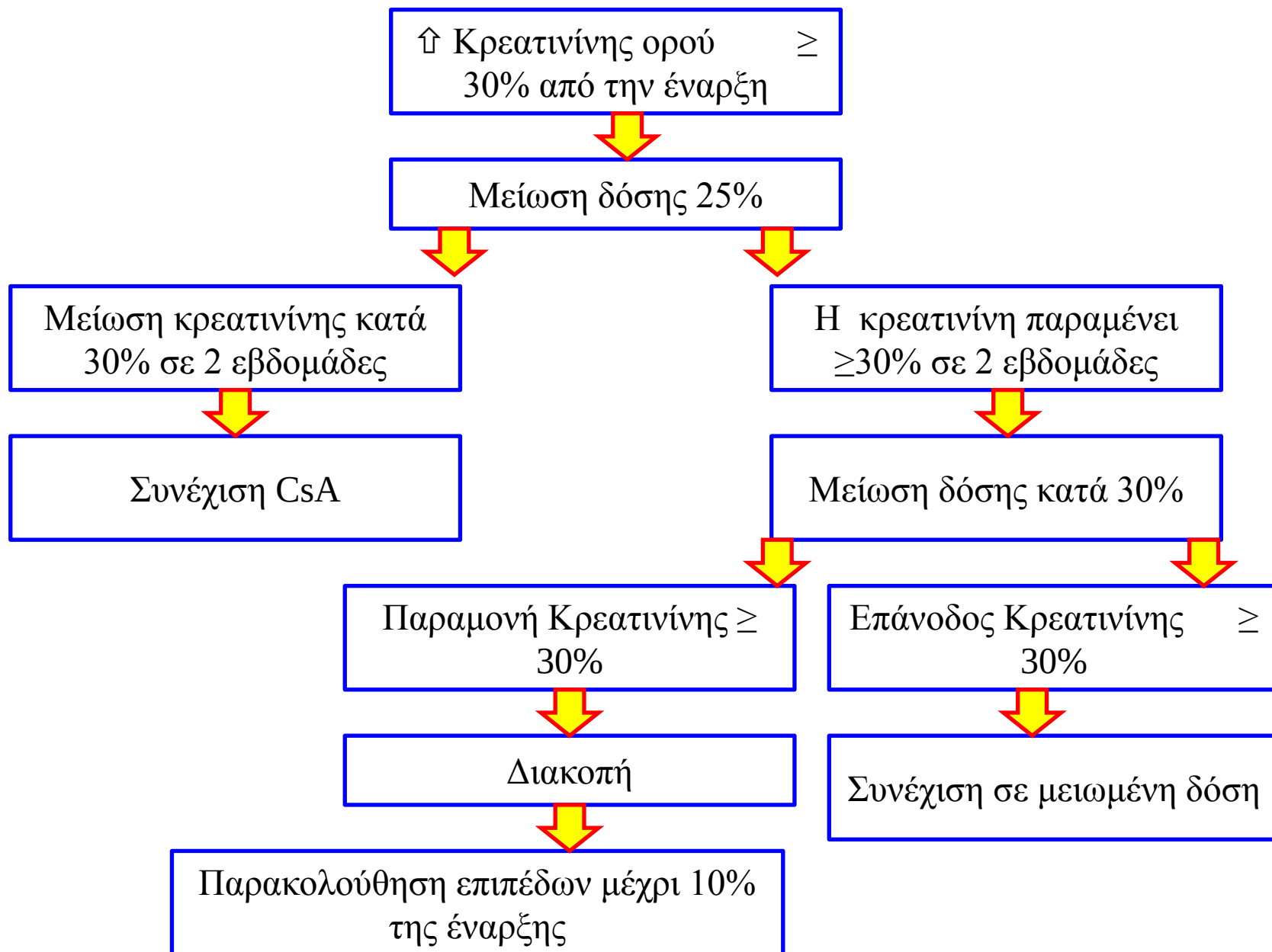


Άλλες χρήσεις

- **ΣΕΛ:** μέσω αναστολής έκφρασης συνδέτη CD40
- **Sjogren:** Βελτίωση sica, διάμεσης πνευμονοπάθειας
- **Σκληρόδερμα**
- **Δερματοπολυμυοσίτιδα**
- **Αγγειίτιδες**
- **Αδαμαντιάδη Behcet**

- Δερματολογία
- Νεφρολογία
- Οφθαλμολογία
- Γαστρεντερολογία

Αλγόριθμος αποφυγής νεφροτοξικότητας



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ *

***Διαμορφώθηκαν απο την Επιστημονική Ομάδα του ΕΟΦ και με τις παρατηρήσεις της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας έγιναν αποδεκτά με ομόφωνη απόφαση της ολομέλειας του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας στη 233^η Συνεδρίαση της (26-9-2011)**

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1^η Επιλογή

- Γλυκοκορτικοειδή 7.5mg/ημέρα
+
- Μεθοτρεξάτη (7.5 – 20 mg εβδομαδιαίως, μέγιστη δόση 25 mg) και φυλλικό οξύ (5mg/εβδομάδα)
- Σε περίπτωση δυσανεξίας στην μεθοτρεξάτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα: λεφλουνομίδη, **κυκλοσπορίνη**, σουλφασαλαζίνη, ενέσιμος χρυσός, υδροξυχλωροκίνη, ή/και συνδυασμοί τους

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ STILL ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (ADULT ONSET STILL'S DISEASE)

1^η επιλογή*

- Πρεδνιζολόνη per os (0.5-1 mg/kg) /ημέρα ή μεθυλπρεδνιζόλη (ανάλογη δοσολογία)
- +
- Μεθοτρεξάτη: 7.5.-20 mg/εβδομάδα
Εάν υπάρχει δυσανεξία στην Μεθοτρεξάτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά:
- Λεφλουνομίδη 20mg/ημέρα ή
- Κυκλοσπορίνη 2.5mg/kg/ημέρα
- Azathioprine 2-3mg/kg/ημέρα

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

B. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1^η επιλογή – Μεθοτρεξάτη 7.5mg-20mg/w (προσοχή , πιθανά μεγαλύτερη ηπατοτοξικότητα απ'ότι στη ΡΑ)

Cyclosporine (κυκλοσπορίνη) 2.5 -3.5 mg/kg/d

ή

Leflunomide (λεφλουνομίδη) 20mg/d

ή

Σουλφασαλαζίνη 2000 mg/d

Δ. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ- ΟΝΥΧΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

1^η επιλογή

- Τοπική χρήση στεροειδών
- PUVA/UVB (psoralen plus ultraviolet A)
- Κυκλοσπορίνη 2.5-3.5 mg/kgld
- ή
- Μεθοτρεξάτη 7.5-15 mg/w
- ή

Λεφλουνομίδη 20 mg/d

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (ΣΕΛ)

B. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

1^η επιλογή

-τοπικά κορτικοειδή (αποφυγή σκευασμάτων ισχυρής δράσης ειδικά στο πρόσωπο)

Υδροξυγλωροκίνη per os (200-400mg/ημέρα)

2^η επιλογή

-μεθοτρεξάτη (7.5mg/εβδομάδα)

-κυκλοσπορίνη (2-3mg/ημέρα)

ή συνδιασμός αυτών

ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ/ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ

1^η επιλογή

- Μεθυλπρεδνιζολόνη per os (1mg/kg)
+
- Μεθοτρεξάτη per os ή im (17,5-25 mg/εβδομάδα)
ή Azathioprine per os (2-3mg/Kg/ημέρα)
ή Κυκλοσπορίνη (3mg/Kg/ημέρα)

ή συνδυασμός αυτών

+

- γ-Σφαιρίνη (IVIG) i.v. (0.4g/kg/ημέρα για 5 ημέρες μηνιαίως) για 3-6 μήνες εφ' όσον υπάρχουν σοβαρές κλινικές ενδείξεις, που αφορούν κυρίως σε παρενέργειες στα προηγούμενα φάρμακα ή/και ανθεκτικότητα στη θεραπεία. Η θεραπεία με IVIG είναι αποτελεσματική και στην αντιμετώπιση του δερματικού εξανθήματος

Τελικά

Η κυκλοσπορίνη:

- Αποτελεσματική στην αντιμετώπιση ΡΑ, Ψ, ΨΑ
- Συνδυάζεται με άλλα DMARDs και βιολογικούς
- Αποδεδειγμένα καθυστερεί τις ακτινολογικές βλάβες
- Μακροχρόνια ασφαλής εφόσον γίνεται έλεγχος ΑΠ και κρεατινίνη

Πρωτότυπη vs Γενόσημη Κυκλοσπορίνη



Ιδιότητες Κυκλοσπορίνης

- Στενό θεραπευτικό δείκτη
- Ανεπιθύμητες Ενέργειες
- Σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη και της εξέλιξης της νόσου
- Απορρόφηση
 - Φτωχή
 - Ποικίλη
 - Απρόβλεπτη

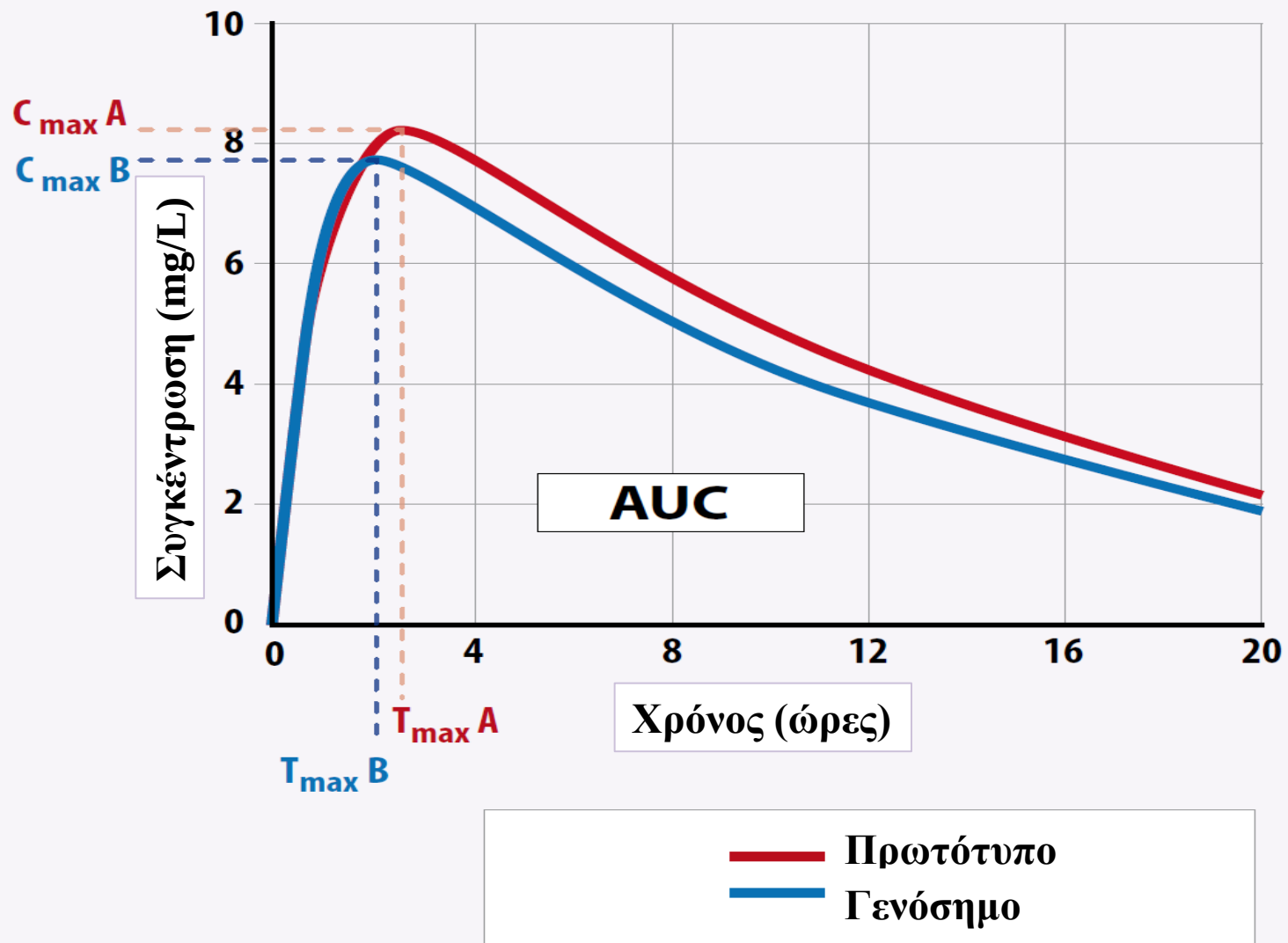
Φάρμακα στενού θεραπευτικού δείκτη

- Η διαφορά της διάμεσης τιμής της LD και της ED είναι $<$ από 2 φορές
- Η διαφορά της μέσης συγκέντρωσης της ελάχιστης τοξικής δόσης και της ελάχιστης αποτελεσματικής είναι $<$ από 2 φορές
- Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου απαιτεί προσεκτική τιτλοποίηση και παρακολούθηση του ασθενούς

Αξιολόγηση Γενόσημων

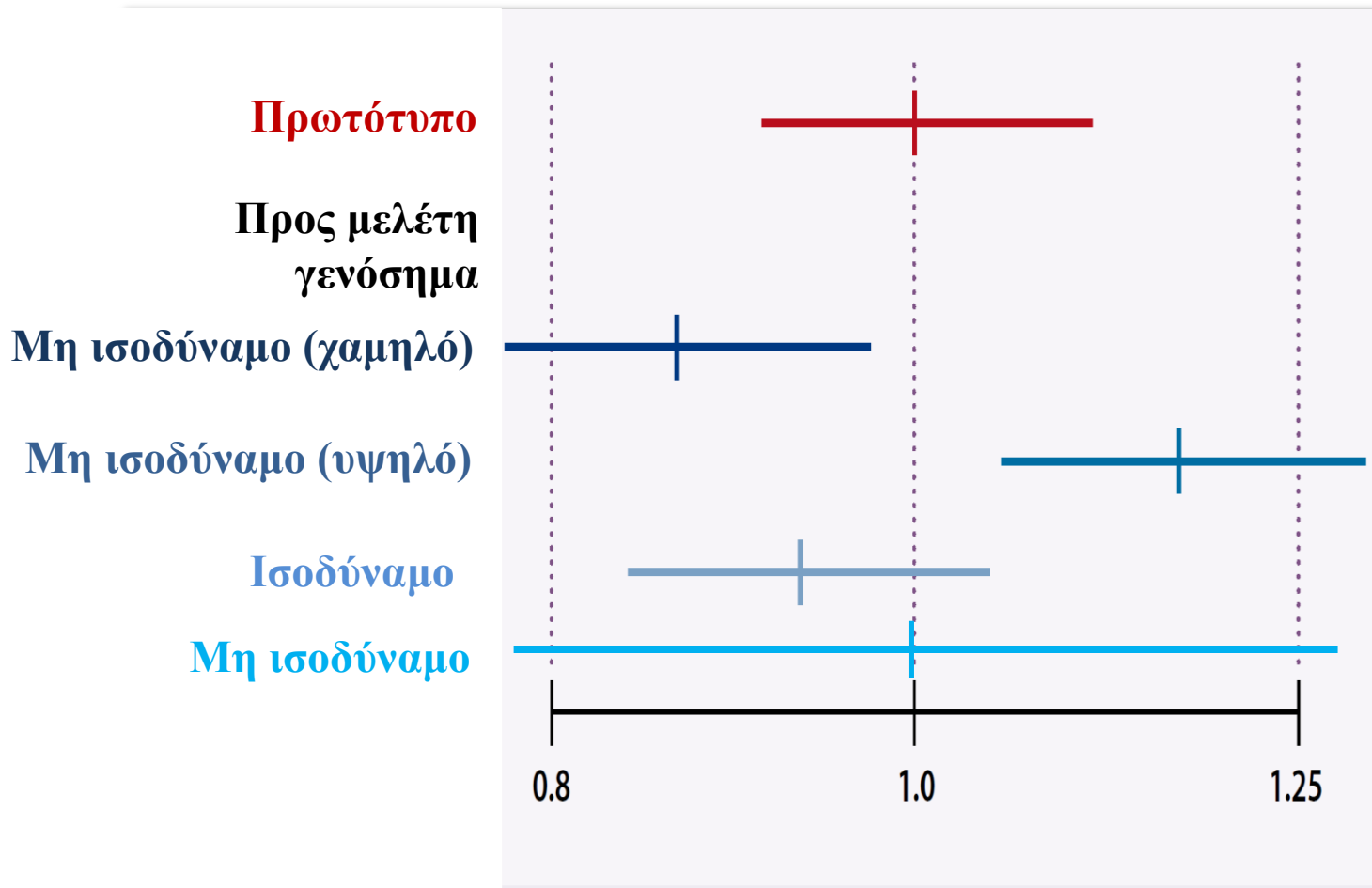
- Δοκιμάζονται απέναντι στα πρωτότυπα σε υγιείς νέους εθελοντές
- Χορηγείται ΜΟΝΟ μια δόση πρωτότυπου και μία δόση γενόσημου
- Για την απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας και της όμοιας φαρμακοκινητικής εξετάζεται μόνο η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα $C_{\max}$

Καμπύλη συγκέντρωσης φαρμάκου



Έλεγχος Βιοϊσοδυναμίας

Κριτήρια αποδοχής: διάστημα εμπιστοσύνης 90% των λόγων AUC, C_{max}, T_{max} να είναι μεταξύ 0,80 και 1,25 του πρωτότυπου



Παράδειγμα απόκλισης Βιοϊσοδυναμίας

Ασθενής σε πρωτότυπη Κλαριθρομυκίνη 500mg x 2 = **1000mg**.

Αν έπαιρνε γενόσημη τότε η δόση θα μπορούσε να είναι:

- από $0.8 \times 500 \times 2 = \mathbf{800\ mg}$ (Υποθεραπευτική δόση) $\Rightarrow$

ΑΝΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

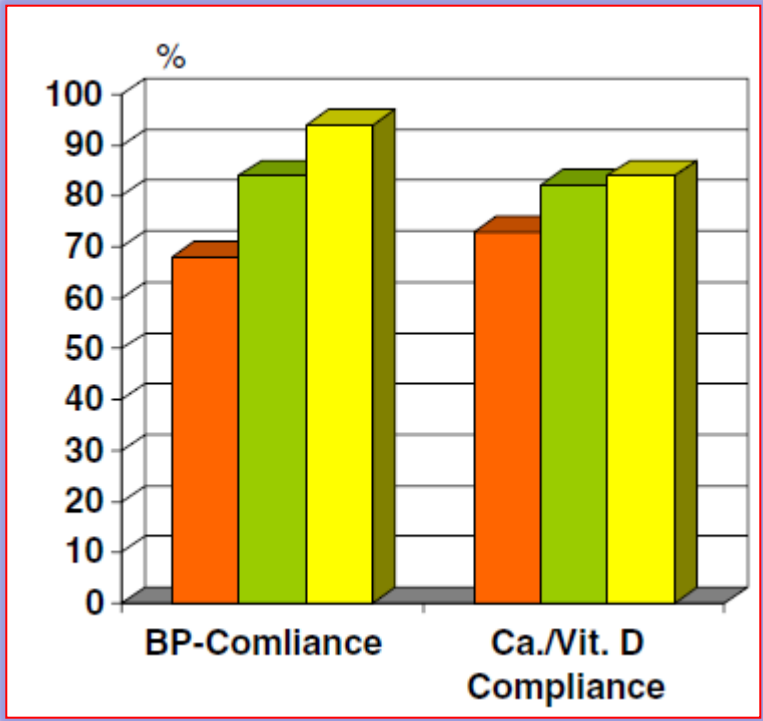
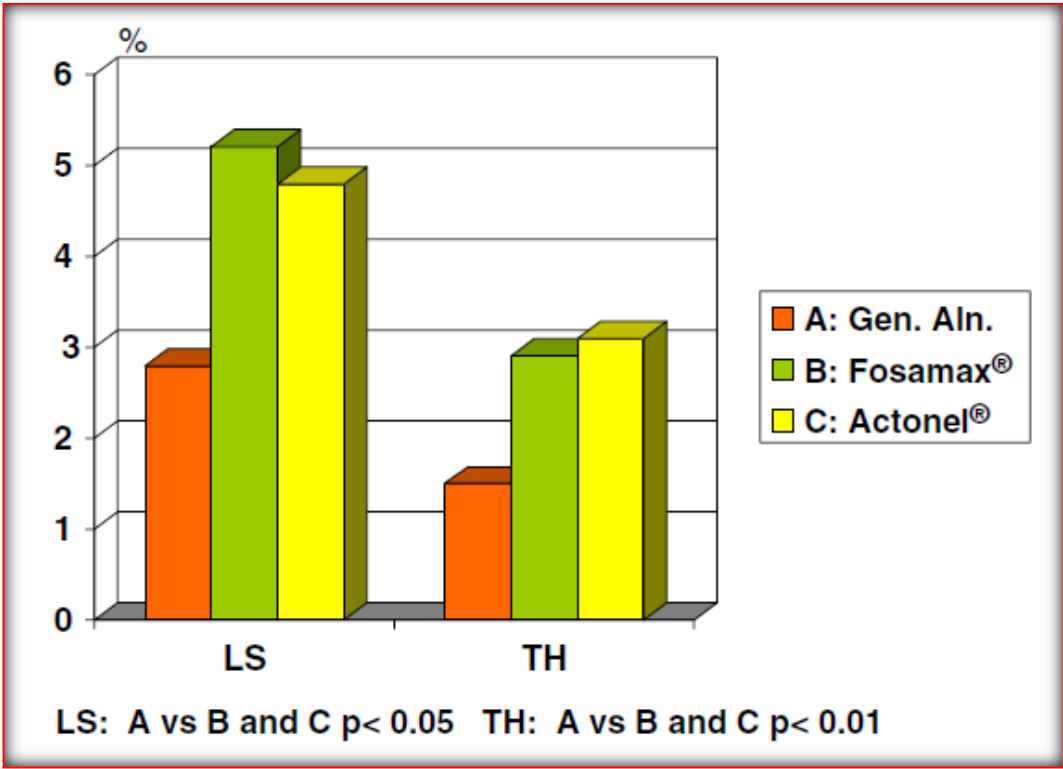
- έως $1,25 \times 500 \times 2 = \mathbf{1250\ mg}$ (Υπερθεραπευτική δόση) $\Rightarrow$

ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΑΝ Η ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΗΤΑΝ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ?

Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis

Johann D. Ringe · Gerd Möller



BP: A vs B $p < 0.03$, A vs C $p < 0.01$ Ca/D: A vs B and C $p < 0.05$

	Gen. Aln. (n = 62)	Fosamax [®] (n = 62)	Actonel [®] (n = 62)
Patients still on BP at month 12, n (%)	40 (68)	52 (84)	58 (94)
Mean duration of (m) intake of BP*	9.5	11.0	11.6
Patients still on Ca/D at month 12 n (%)	43 (73)	51 (82)	52 (84)
Mean duration of (m) intake of Ca/D	8.8	10.2	10.7

	Gen. Aln. (n = 62)	Fosamax [®] (n = 62)	Actonel [®] (n = 62)
Mild epigastric discomfort	4	2	1
Epigastric pain	7	2	3
Esophageal burning	5	3	0
Nausea	5	2	1
Vomiting	2	0	0
Diarrhea	3	1	1
Obstipation	2	3	2
Meteorism	4	2	1
All GI adverse events	32*	15	9

	Gen. Aln. (n = 62)	Fosamax [®] (n = 62)	Actonel [®] (n = 62)
Arthralgia	2	2	1
Bone pain	1	1	0
Muscle cramps	2	1	0
Headache	2	0	1
Dizziness	1	1	0
Vertebral Fx	4	3	2
Non-vertebral Fx	2	1	1
All other AE*	14	9	5



“I stopped taking the generic because I prefer the original disease to the side effects”