

Η θέση των αντι-TNF παραγόντων στην αντιμετώπιση της ψωρίασης

Παναγιώτης Γρ. Κωστάκης

Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος

Διευθυντής ΕΣΥ

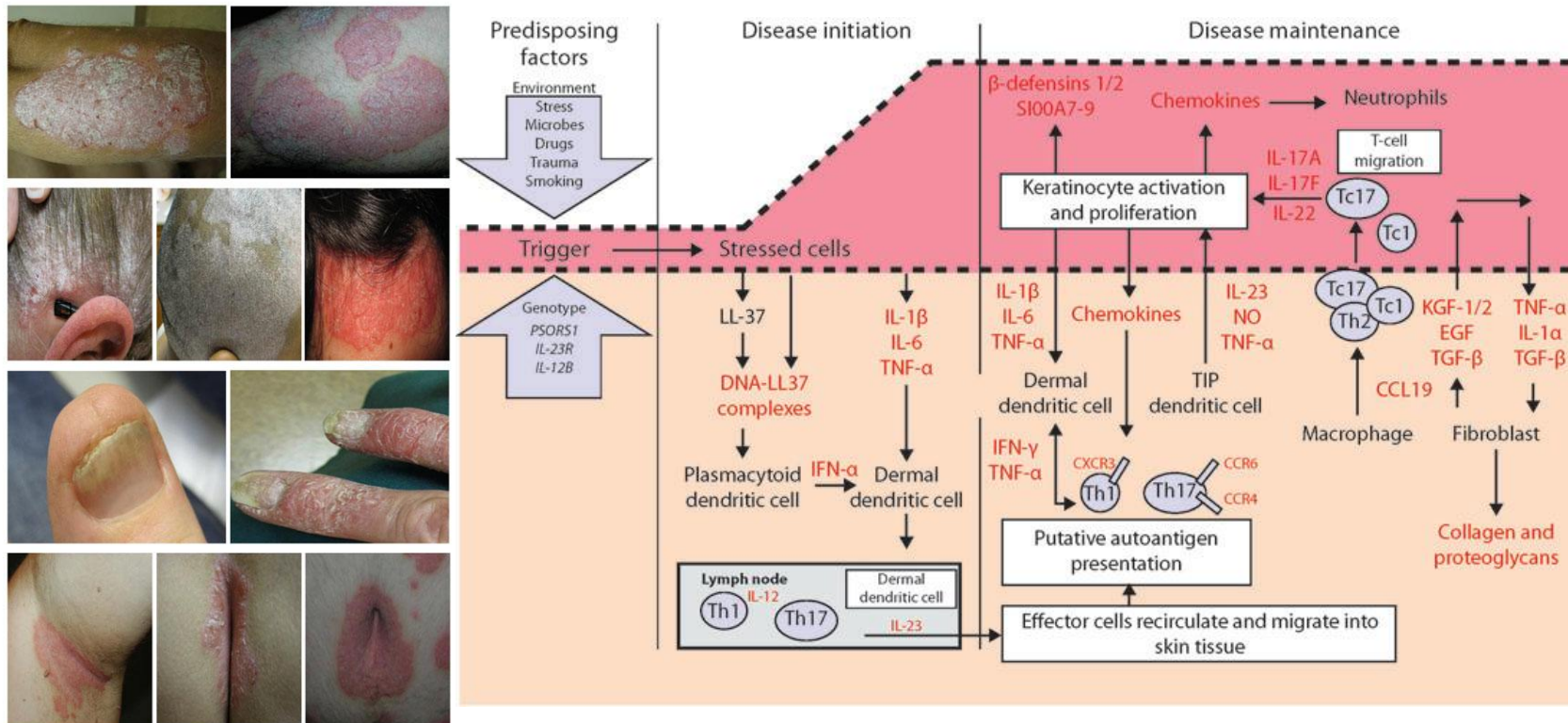
Νοσοκομείο Α. Συγγρός

ΨΩΡΙΑΣΗ

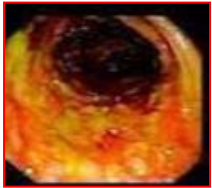
ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Clinical and Histologic Diagnostic
Guidelines for Psoriasis
Clinic Rev Allerg Immunol 2012

Psoriasis
N Engl J Med 2009

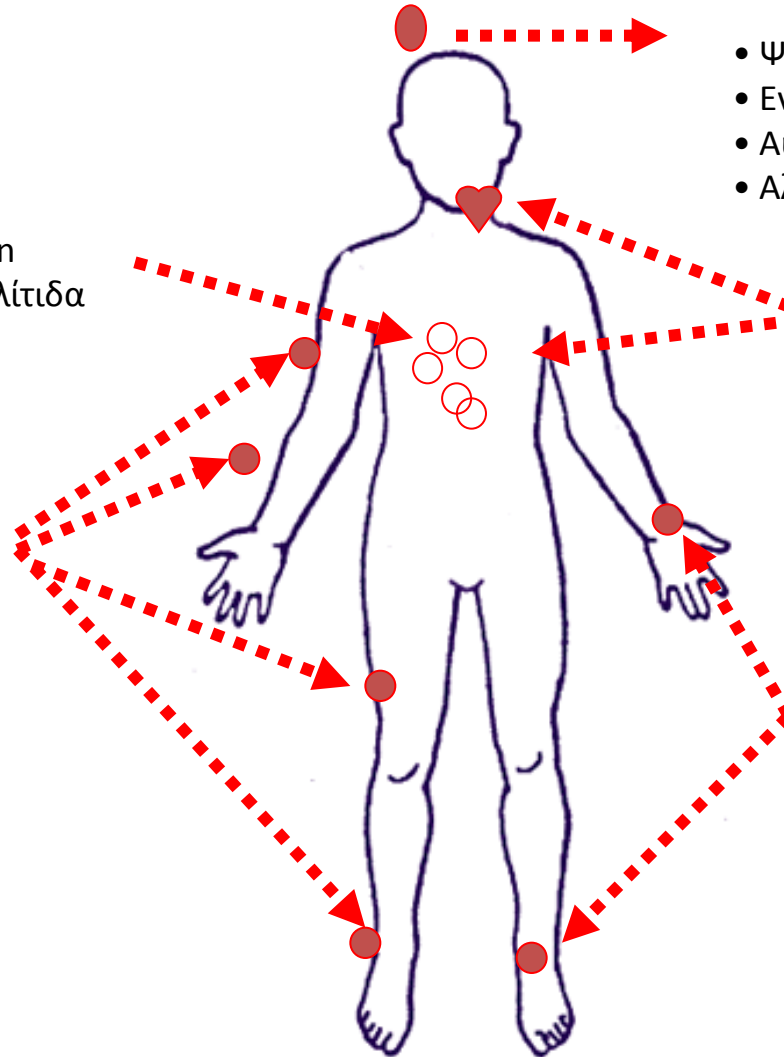


ΨΩΡΙΑΣΗ - ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ



Νόσος Crohn
Ελκώδης κολίτιδα

Ψωριασική Αρθρίτιδα
7%–30%
Σπονδυλοαρθροπάθειες



- Ψυχολογική επιβάρυνση
- Ενεργός κατάθλιψη
- Αυτοκτονικός ιδεασμός
- Αλκοολισμός

Μεταβολικό σύνδρομο

- Αρτηριακή Υπέρταση
- Δυσλιπιδαιμία
- Διαβήτης
- Παχυσαρκία

Υψηλότερος κίνδυνος
καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Ψωριασική ονυχία
15%–50%



ΨΩΡΙΑΣΗ-ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

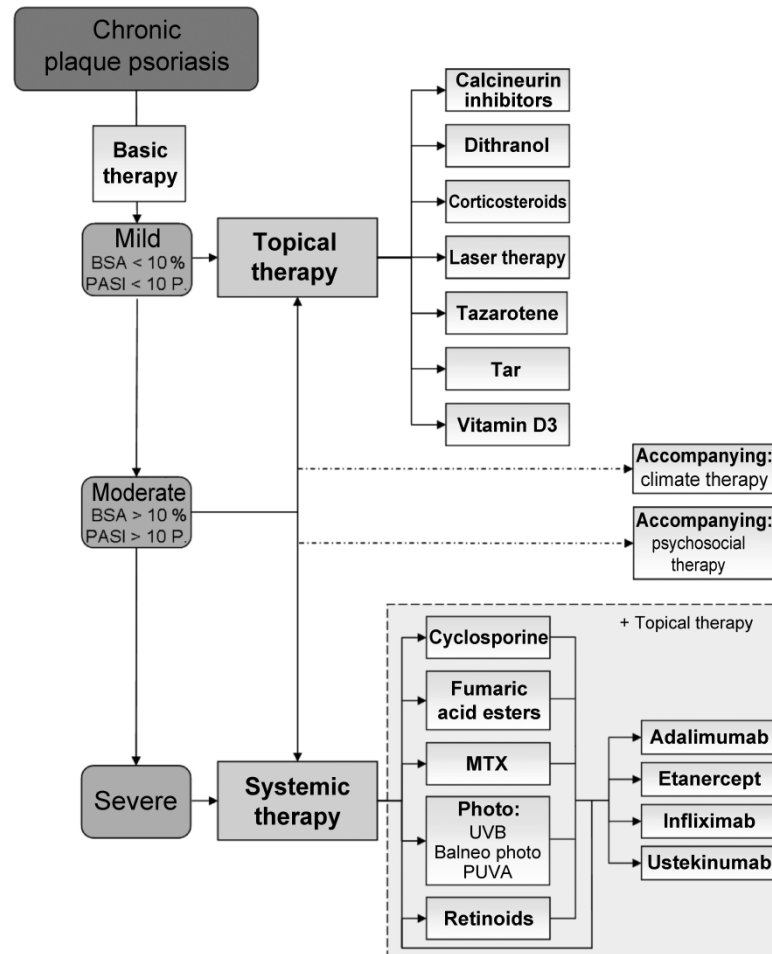
Σε ποσοστό 75% των ασθενών
η ψωρίαση προηγείται της ψωριασικής αρθρίτιδας
10 – 15 έτη,

σε 10-15% προηγούνται τα συμπτώματα από
τις αρθρώσεις

& σε 10-15% διαπιστώνεται ταυτόχρονη εμφάνιση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΨΩΡΙΑΣΗΣ



Treatment with anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions

We treated a 57-year-old woman for refractory inflammatory bowel disease with a humanized anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody (Infliximab).

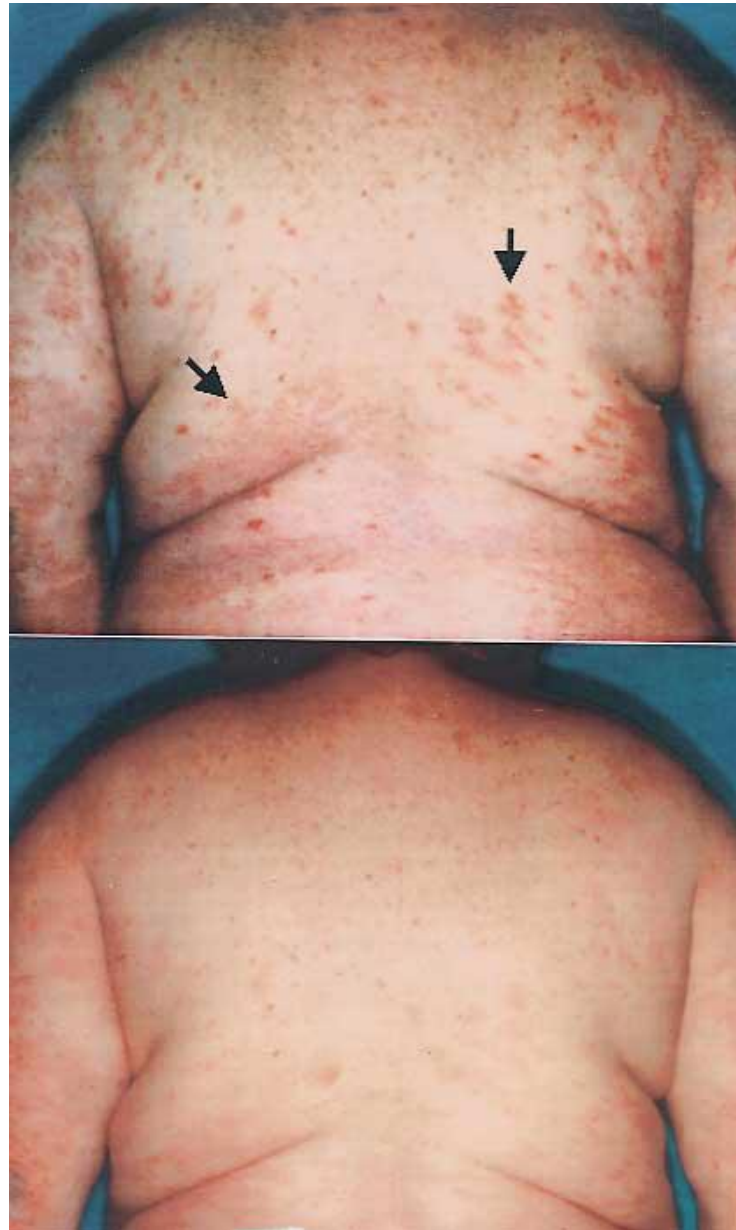
The patient also had a 15-year history of Crohn's disease and a 20-year history of moderate to severe psoriasis.

She received a single infusion of Infliximab (5 mg/kg).

Two weeks after the infusion her psoriasis had dramatically improved in appearance.

To our knowledge, our case is the first reported instance of successful anti-tumor necrosis factor α therapy in psoriasis.

C. J. Oh, K. M. Das and Al. B. Gottlieb
(J Am Acad Dermatol 2000;42:829-30.)

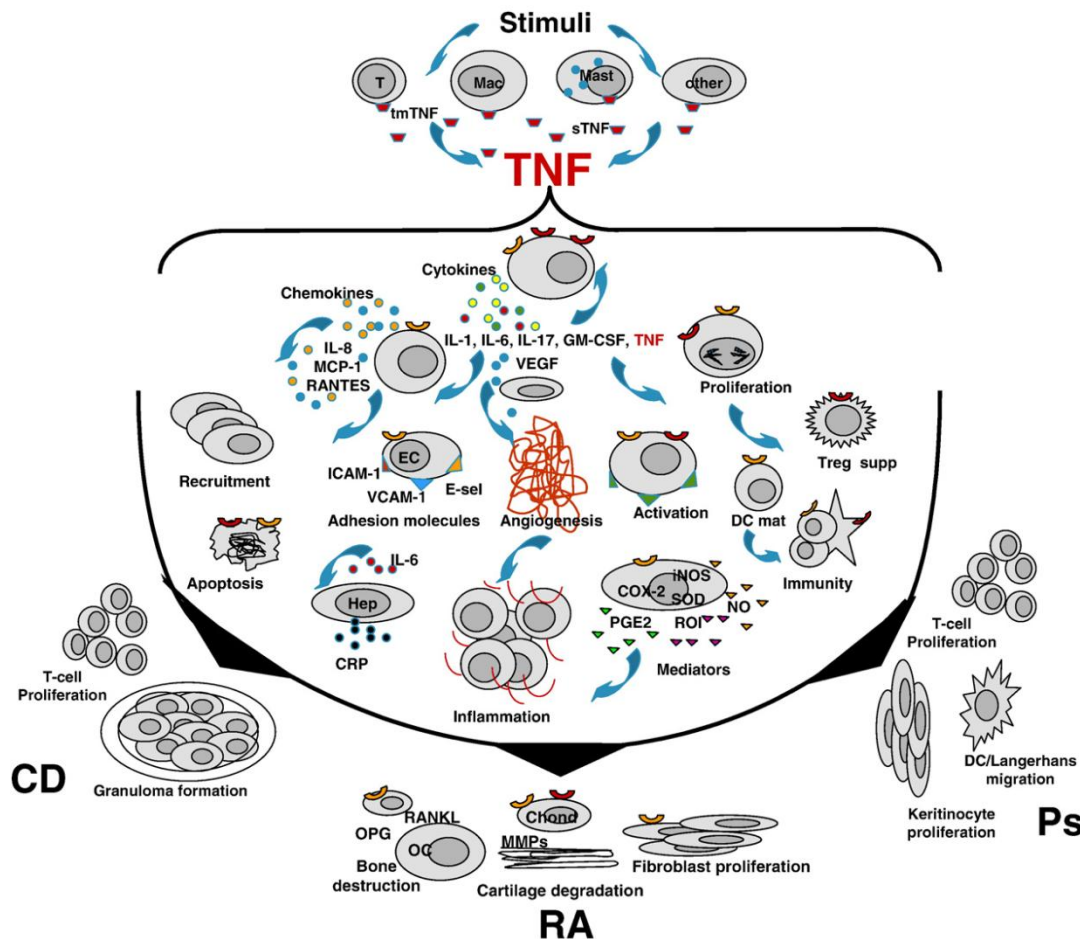


ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

CD, RA, Ps

Ο TNF παράγεται σε υψηλές συγκεντρώσεις από διάφορα είδη κυττάρων, ενδεχομένως μετά ενδογενή ή μικροβιακό ερέθισμα.

Ένας καταρράκτης και δίκτυο κυτταρικών απαντήσεων, αποτελούν κοινό σημείο των τριών ασθενειών.



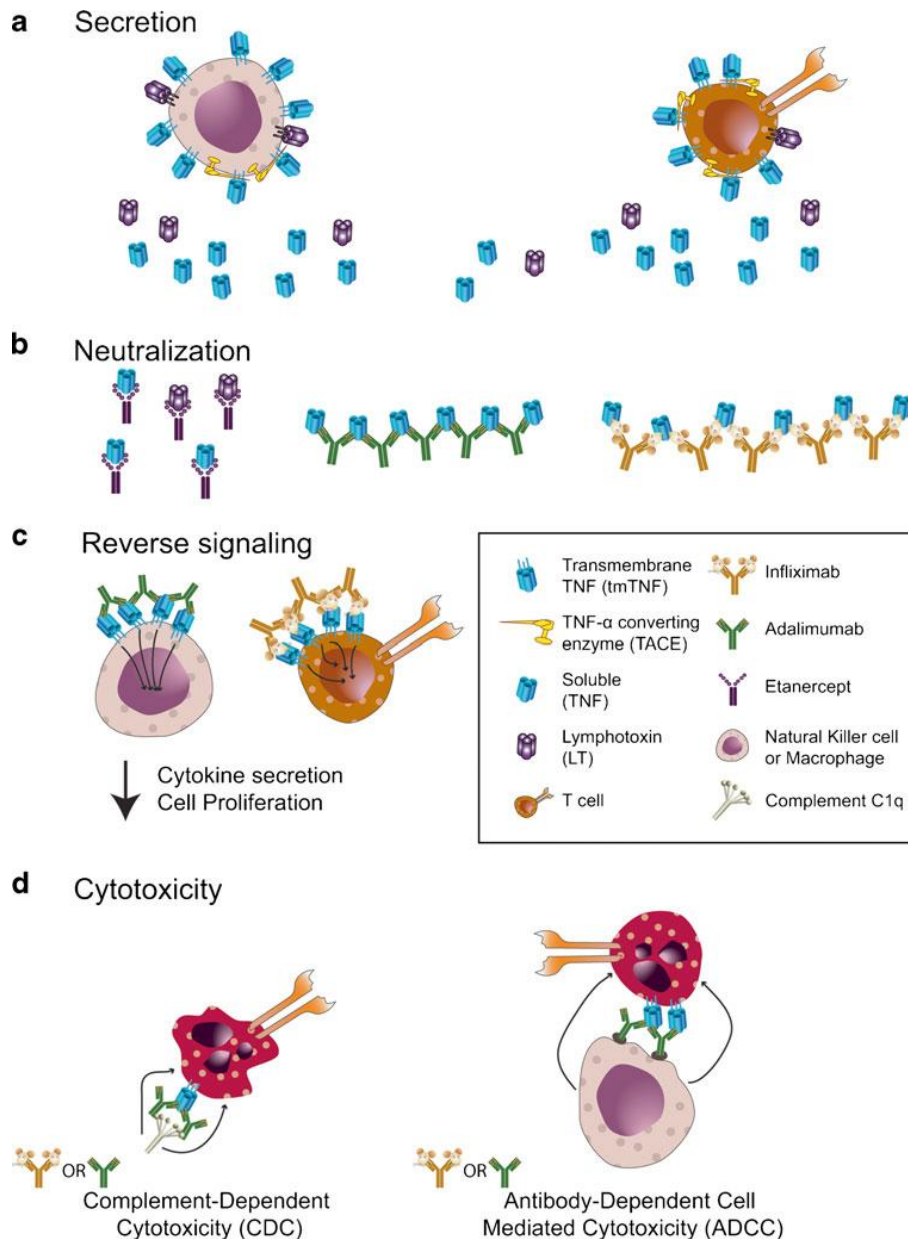
(TNF) ανταγωνιστές: μηχανισμός δράσης

a απελευθέρωση TNF & lymphotoxin από την επιφάνεια των κυττάρων που τον εκφράζουν (συμβολή TACE).

b Adalimumab and infliximab συνδέονται με τον διαλυτό TNF και σχηματίζουν πολυμερή συμπλέγματα, Etanercept μόνο, δύναται να συνδεθεί με τους διαλυτό TNF και διαλυτή LT.

c η σύνδεση των Infliximab & adalimumab με τον διαμεμβρανικό TNF (tmTNF) προκαλεί ανάστροφο σήμα, που οδηγεί σε μείωση κυτταρικού πολλαπλασιασμού και έκκρισης κυτοκινών.

d η δέσμευση των infliximab ή adalimumab με κύτταρα που εκφράζουν τον TNF προκαλούν κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη είτε από το συμπλήρωμα είτε από το αντίσωμα.



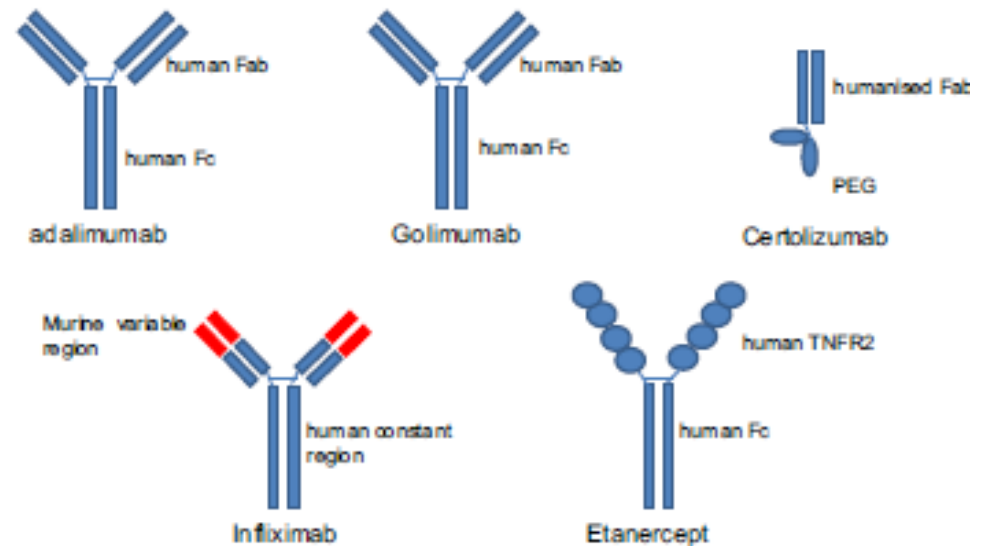
Σχηματικό διάγραμμα της δομής των anti-TNF παραγόντων.

Adalimumab, Golimumab:
πλήρως ανθρωποποιημένα
μονοκλωνικά αντισώματα

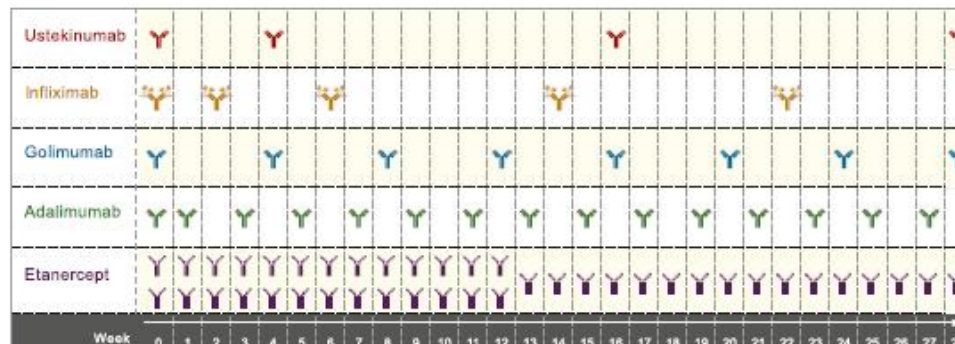
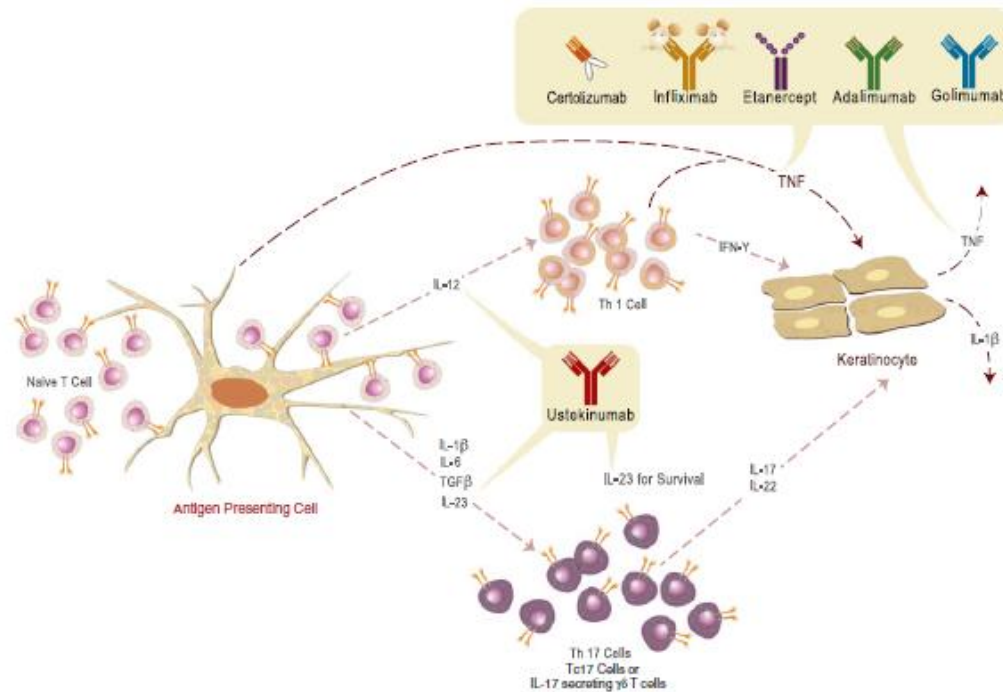
Infliximab: χιμαιρικό
μονοκλωνικό αντίσωμα,
με μεταβλητή περιοχή επίμυος

Etanercept: πρωτεΐνη
σύντηξης δύο TNFR2
υποδοχέων & της περιοχής Fc
της ανθρώπινης IgG1

Certolizumab:
εξανθρωποποιημένο
μονοκλωνικό αντίσωμα με
πεγκυλιωμένο τμήμα
αντισώματος Fab



Βιολογικοί παράγοντες στην ψωρίαση πιθανοί μηχανισμοί



KATEYΘYNTHPIEΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009
- European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris 2009
- S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update 2011
- Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus 2011

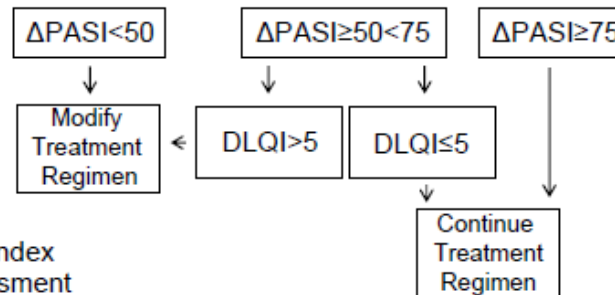
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

	Skin symptoms	HRQoL
Treatment goals*	PASI 75 PGA 'clear' or 'almost clear'	DLQI of 0 or 1
* Assessment after 10 to 16 weeks, and every 8 weeks thereafter		
Minimum efficacy; 'lowest hurdle'	PASI 50	DLQI <5 DLQI improvement of at least 5 points

S3-EU Guidelines
2009

European Consensus
2010



PASI: Psoriasis Area Severity Index
PGA: Physician's Global Assessment
DLQI: Dermatology Life Quality Index

Pathirana D, et al. J EADV. 2009;23 Suppl 2:1-70.
Mrowietz U, et al. Arch Dermatol Res. 2011;303:1-10.

ETANERCEPT

- **Δοσολογία – δοσολογικό σχήμα:**
ενήλικες: 2X50 mg εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες
ακολουθώντας 1X50 mg ή 2X25 mg εβδομαδιαίως
παιδιά : 0.8 mg/kg/εβδ. ως 50 mg ανά δόση, επί 24 εβδομάδες
- **Χρόνος ημίσειας ζωής: 3 ημέρες**
- Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας συνυπολογίσθηκαν 16 μελέτες
- Το 50% των ασθενών επιτυγχάνει PASI 75 (EL 1) στις 12 εβδομάδες
- Η υψηλότερη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται μετά την ολοκλήρωση της φάσης εφόδου
- Κατάλληλη για μακροχρόνια χορήγηση
- Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν επηρεάζονται από τον σχηματισμό αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου

ETANERCEPT

- Η συνεχής θεραπεία υπερτερεί της διακοπτόμενης
- Επί διακοπής της αγωγής η νόσος υποτροπιάζει ήπια (**relapse**) χωρίς σοβαρή επιδείνωση (**rebound**)
- Σε επανέρναξη επιτυγχάνεται παρόμοια αποτελεσματικότητα
- Σταθερό δοσολογικό σχήμα: πιθανή μειωμένη ανταπόκριση σε παχύσαρκους
- Η συγχορήγηση με MTX και ρετινοειδή προκαλεί συνεργική δράση

ADALIMUMAB

- **Δοσολογία – δοσολογικό σχήμα:**
εβδομάδα 0: 80 mg (loading dose)
εβδομάδα 1: 40 mg, ακολούθως 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
- **Χρόνος ημίσειας ζωής: 10-14 ημέρες**
- Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας συνυπολογίσθηκαν 7 μελέτες
- 71-80% των ασθενών επιτυγχάνουν PASI 75 μετά 12-16 εβδομάδες
- Ταχεία κλινική βελτίωση εντός των πρώτων δύο εβδομάδων
- Κατάλληλη για μακροχρόνια χορήγηση
- Το 9% των ασθενών αναπτύσσει αντισώματα έναντι του φαρμάκου, τα οποία πιθανώς συνδέονται με την εξασθένηση της αποτελεσματικότητας
- Εάν διακοπεί η αγωγή δεν υπάρχει κίνδυνος βαρειάς υποτροπής, αλλά η επανέρναξη πιθανόν να χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη ανταπόκριση

INFLIXIMAB

- **Δοσολογία – δοσολογικό σχήμα:**
5 mg/Kg ΕΦ στις εβδομάδες 0, 2 και 6
ακολουθώντας κάθε 8 εβδομάδες
- **Χρόνος ημίσειας ζωής: 8-10 ημέρες**
- Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας συνυπολογίσθηκαν 9 μελέτες
- Το 75-88 % των ασθενών επιτυγχάνει PASI 75 (EL 1) την 10^η εβδομάδα
- Ταχεία κλινική βελτίωση εντός των πρώτων δύο εβδομάδων
- Κατάλληλη για μακροχρόνια χορήγηση
- Η αποτελεσματικότητα, πιθανόν να μειώνεται σε μερικούς ασθενείς μετά την 24^η εβδομάδα
- Φαίνεται ότι συσχετίζεται με την ανάπτυξη αντισωμάτων (19%)

INFLIXIMAB

- Με την συγχορήγηση MTX :
υψηλότερα επίπεδα infliximab στον ορό
μείωση εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου
- Η διακοπτόμενη θεραπεία πρέπει να αποφεύγεται:
αυξημένος κίνδυνος αντιδράσεων κατά την έγχυση
αποτυχία ρύθμισης της νόσου

CERTOLIZUMAB PEGOL (CZP)

- Εξανθρωποποιημένο αντίσωμα που περιέχει το σταθερό τμήμα δέσμευσης αντιγόνου Fab, συνδεδεμένο με ένα μόριο πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG)
- Η πεγκυλίωση αυξάνει τον χρόνο ημίσειας ζωής και το μοριακό βάρος
- Δεν περιέχει το τμήμα Fc
μη εξαρτώμενη από αντίσωμα κυτταροτοξικότητα
μη ενεργοποίηση του συμπληρώματος
μειωμένη μεταφορά μέσω του πλακούντα

Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomised, placebo-controlled trial with a re-treatment extension

- **Σχεδιασμός:** 176 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση έλαβαν placebo ή CZP 400 mg την εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από placebo ή CZP (200 ή 400 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα μέχρι την 10^η εβδομάδα
- **Αποτελέσματα:** PASI 75 επιτεύχθηκε σε 44/59 (74.6%), 48/58 (82.8%) και 4/59 (6.8%) στις ομάδες ασθενών σε CZP 200, 400 mg και placebo groups, αντίστοιχα ($P < 0.001$ για τα δύο θεραπευτικά σκέλη vs. placebo).
- Η βελτίωση του PGA score (κάθαρση ή σχεδόν κάθαρση) παρατηρήθηκε σε 52.5%, 72.4% and 1.7%, αντίστοιχα ($P < 0.001$ για τα δύο θεραπευτικά σκέλη vs. placebo).
- Α.Ε. συνέβησαν στο 3.3%, 5.3% and 1.7% των ασθενών σε CZP 200, 400 mg και placebo, αντίστοιχα
- **Συμπέρασμα:** η χορήγηση CZP βελτιώνει σημαντικά την Ψ. την 12^η εβδ. Παρόμοια αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε την 12^η εβδ. σε ασθενείς που επανέλαβαν την θεραπεία, μετά από μείωση της απάντησης, λόγω διακοπής του φαρμάκου.

Under Publication: British Journal of Rheumatology (K. Reich et al, 2012)

GOLIMUMAB

- Ανθρώπινο anti-TNF α IgG1κ μονοκλωνικό αντίσωμα

**Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor Antibody,
Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis**

το 74% των ασθενών εμφάνιζαν ψωρίαση στο 3% τουλάχιστον, της επιφανείας του σώματος

το 40% των ασθενών που έλαβαν golimumab 50 mg και
το 58% των ασθενών που έλαβαν golimumab 100 mg

εμφάνισαν βελτίωση τουλάχιστον 75% του PASI score την εβδομάδα 14,
σε σύγκριση με την βελτίωση κατά 3% όσων έλαβαν placebo ($P < 0.001$)

Anti-TNF α & Συνοσηρότητες

Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities?

- Δεδομένου του κεντρικού ρόλου του TNF-α στην παθογένεση της PsA και του CD, στην αντίσταση της ινσουλίνης, στον μεταβολισμό του λίπους, στην ομοιοσυστασία του βάρους και προφανώς στην αθηρογένεση, **αναμένεται η ευεργετική επίδραση των αντι-tnf α στις συνοσηρότητες**, καθώς και τροποποίηση της φυσικής εξέλιξής τους

The concept of psoriasis as a systemic inflammation:

implications for disease management

- Οι αντι-tnf α μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και προσφέρουν προστασία έναντι της ανάπτυξης ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Υποτροπή- επιδείνωση:

προσθήκη τοπικής θεραπείας

αύξηση της δόσης (infliximab, etanercept)

μείωση μεσοδιαστημάτων χορήγησης (adalimumab, infliximab)

συνχορήγηση με κλασσικό παράγοντα (MTX, ρετινοειδή, κυκλοσπορίνη)

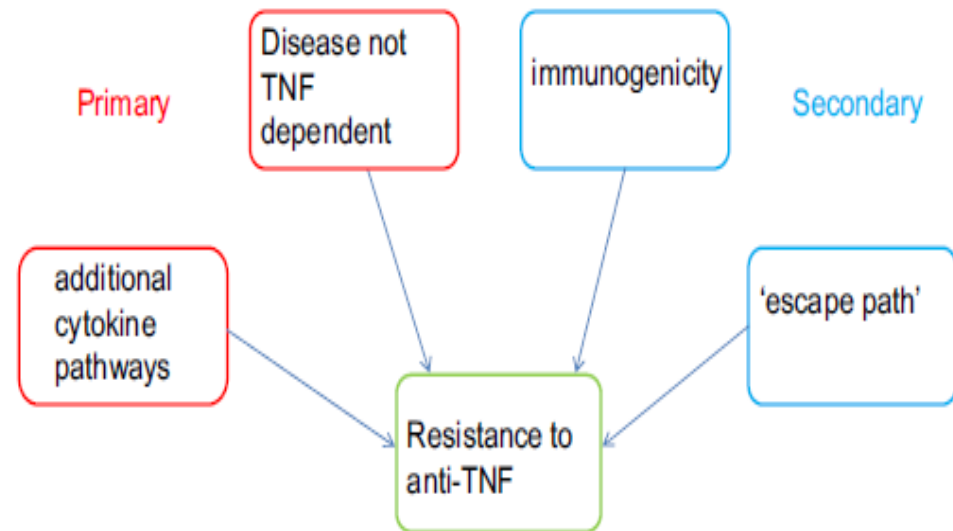
Απώλεια αποτελεσματικότητας:

αλλαγή βιολογικού παράγοντα

Αντοχή στους anti-TNF : πρωτοπαθής & δευτεροπαθής έλλειψη απάντησης

Πρωτοπαθή αίτια:
η νόσος δεν εξαρτάται
από τον TNF,
πρόσθετες οδοί κυτοκινών που
δεν εμποδίζονται
από τους anti-TNF

Δευτεροπαθή αίτια:
ανοσογονικότητα,
ανάπτυξη εναλλακτικών οδών



ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ anti TNF-α ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

- Σε σημαντικό αριθμό ασθενών παρατηρείται η εμφάνιση αντισωμάτων έναντι των anti TNF ανταγωνιστών:
infliximab: 2-43%, adalimumab: 0,6-17%, etanercept: 0-6%
- Η σύγκριση δεν είναι δυνατή, λόγω των διαφορετικών μεθόδων προσδιορισμού
- Η συχνότητα εμφάνισης, εκτός της φύσης του anti TNF, εξαρτάται από:
την υποκείμενη νόσο, την διάρκεια της θεραπείας και την συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής
- Η επίδραση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα διαφέρει από νόσο σε νόσο
- Εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων και βιολογικών ανωμαλιών αυτοανοσίας:
ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ραγοειδίτιδα, ηπατίτιδα, νευροπάθεια, κυτταροπενία

ΕΠΙΛΟΓΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Παράγοντες συνδεόμενοι με τον ασθενή

- ηλικία, φύλο, διαθεσιμότητα
- απομακρυσμένη κατοικία
- κοινωνική κάλυψη, συνεργασία
- παχυσαρκία, διαβήτης
- καρδιαγγειακός κίνδυνος
- κίνδυνος λοιμώξεων, νεοπλασιών
- νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια
- αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
- ψυχικές διαταραχές

Παράγοντες συνδεόμενοι με την νόσο

- έκταση
- σοβαρότητα (PASI)
- ανάπτυξη (οξεία/χρόνια)
- εντοπίσεις
- Τύπος ψωριασης (πλάκες, σταγόνες, φλυκταινίδια)
- κνησμός
- αρθρική προσβολή

ΕΠΙΛΟΓΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Παράγοντες συνδεδεμένοι με την νόσο

ψωρίαση κατά πλάκας: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab

ψωρίαση ταχέως εξελισσόμενη: Adalimumab, Infliximab

ερυθροδερμική μορφή: Etanercept, Infliximab, Adalimumab,

παλαμοπελματιαία : Adalimumab, Infliximab

ψωρίαση ονύχων: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab

**ψωριασική αρθρίτιδα με δερματική συμμετοχή: Adalimumab, Etanercept,
Infliximab**

σταγονοειδής ψωρίαση, φλυκταινώδης ψωρίαση (γενικευμένη): ;;;

ΕΠΙΛΟΓΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Παράγοντες συνδεόμενοι με τον ασθενή

ηλικιωμένος ασθενής: etanercept > ustekinumab> adalimumab> infliximab

εγκυμονούσα: εάν κρίνεται απαραίτητο: etanercept

πολυάσχολοι ασθενείς : ustekinumab & adalimumab

ασθενείς σε κίνδυνο λοιμώξεων: etanercept & ustekinumab

ασθενείς σε καρδιαγγειακό κίνδυνο: anti-TNF>ustekinumab

ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: χωρίς τροποποίηση της δόσης

ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: etanercept > άλλοι anti-TNF

Paul C, Bachelez H pour le groupe de recherche sur le psoriasis. Ann Dermatol Venereol 2011

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- Το 30% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στον πρώτο anti-TNF α, ενώ μεγάλο ποσοστό εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες
- Στο εγγύς μέλλον με την αξιοποίηση:
 - δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών**
(ηλικία, κάπνισμα, BMI, λήψη φαρμάκων)
 - βιολογικών και γενετικών δεικτών** (γονιδιακός πολυμορφισμός)θα είναι δυνατή η επιλογή του καταλληλοτέρου παράγοντα