

**ΟΙ ΑΝΑΓΚΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ
ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΛΑΖΑΡΙΔΟΥ

**ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΠΘ**

ΔΟΥΦΟΡΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

**«Η φωσφοδιεστεράση-4, ως στόχος στη θεραπεία της
Ψωρίασης και της Ψωριασικής Αρθρίτιδας»**

04/06/2017

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Έχω λάβει τιμητικές αμοιβές από τις εταιρείες Leo, Abbvie, Janssen, Genesis, Novartis, MSD

Ψωρίαση: Παγκόσμιος επιπολασμός \approx 3%

Στα Βόρεια γεωγραφικά πλάτη αναφέρονται υψηλότερα ποσοστά³

Υπάρχουν διαφοροποιήσεις στον επιπολασμό ανά τον κόσμο

Συχνά πρωτοεμφανίζεται σε ηλικίες 16–25
... αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες

Δεν υπάρχει διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ των 2 φύλων³

Η Καυκάσια φυλή παρουσιάζει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης



Παγκοσμίως, ο επιπολασμός της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι $<1\%$ ¹ αλλά πολλοί ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι²

Επιπολασμός στην Ελλάδα 0,17% - 0,35%⁶

~30% των ασθενών με ψωρίαση εκδηλώνουν ΨΑ^{2,3}

Υψηλότερα ποσοστά στη Καυκάσια φυλή⁴

Όλες οι ηλικίες μπορεί να προσβληθούν, αλλά πιο συχνά εμφανίζεται στις ηλικίες μεταξύ 30-50 ετών⁵

Προσβάλλει εξίσου άνδρες και γυναίκες⁵

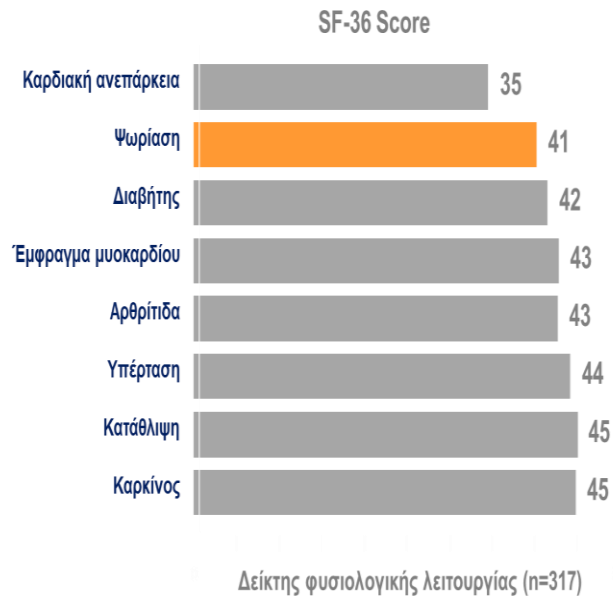
Μέχρι και 41% των ασθενών με ΨΑ ανάμεσα στους ασθενείς με ψωρίαση μπορεί να παραμένουν αδιάγνωστοι³

Christophers E. *Clin Experiment Dermatol* 2001;26:314–20.
Parisi R et al. *J Invest Dermatol* 2013;133,377–85.
Raychoudhuri SP and Farber EM. *JEADV* 2001;15:16–17.
Henseler T and Christophers E. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450–6.

1. Liu JT, et al. *World J Orthop* 2014;5:537–543; 2. Zachariae H. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:441–447;
3. Mease PJ, et al. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:729–735; 4. Kerr GS, et al. *Clin Rheumatol* 2015;34:1753–1759; 5. Gottlieb A, et al. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851–864. 6. Trontzas et al *Clin.Rheumatology* 2005 Nov;24(6):583-9.

Και τα δύο νοσήματα επιφέρουν σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς

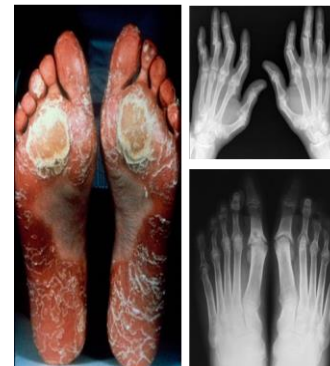
Επίδραση διαφόρων νοσημάτων στην ποιότητα ζωής



Χαμηλοί δείκτες αντανακλούν σε δυσμενέστερη επίδραση

Η Ψωριασική Αρθρίτιδα είναι ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα με προσβολή των αρθρώσεων ή/και του δέρματος, και σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.¹⁻⁵

Φυσική λειτουργία



Παραγωγικότητα

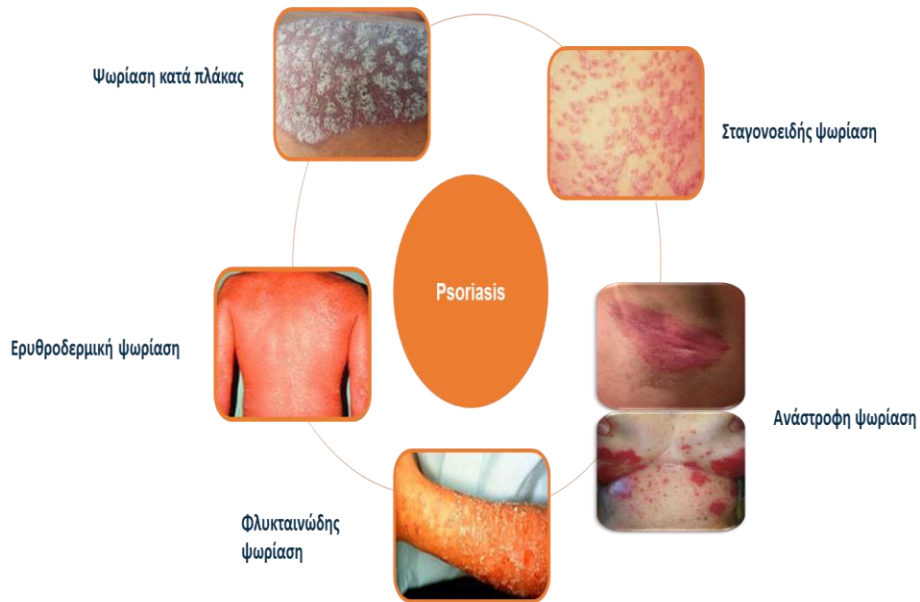


Κοινωνική λειτουργία



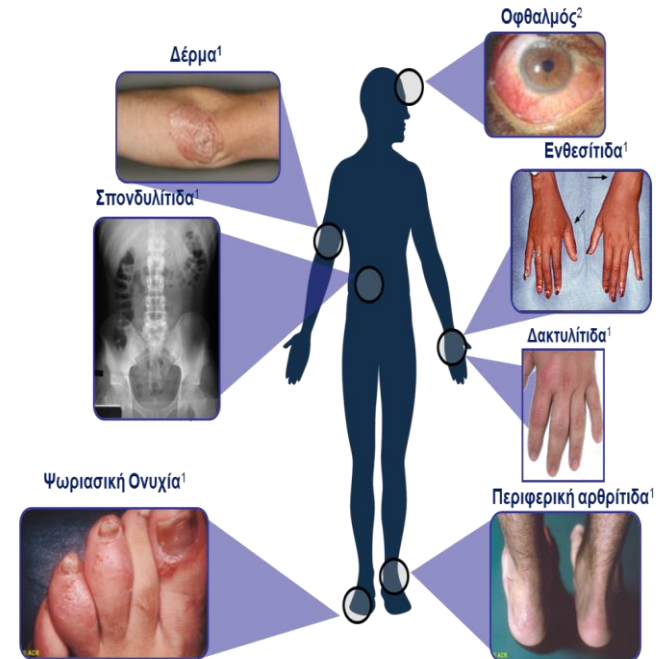
Μορφές και εκδηλώσεις των δύο νοσημάτων

Η ψωρίαση εμφανίζεται με διάφορες μορφές



Griffiths C, et al. Br J Dermatol. 2007;156:258-62;
Villaseñor-Park J, et al. Cleve Clin J Med. 2012;79:413-23
Psoriasis vulgaris image source: www.intechopen.com

Η ψωριασική αρθρίτιδα έχει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις



1. Gottlieb A, et al. J Am Acad Dermatol 2008;58:851-864;
2. Au SC, et al. Psoriasis Forum 2011;17:169-179.

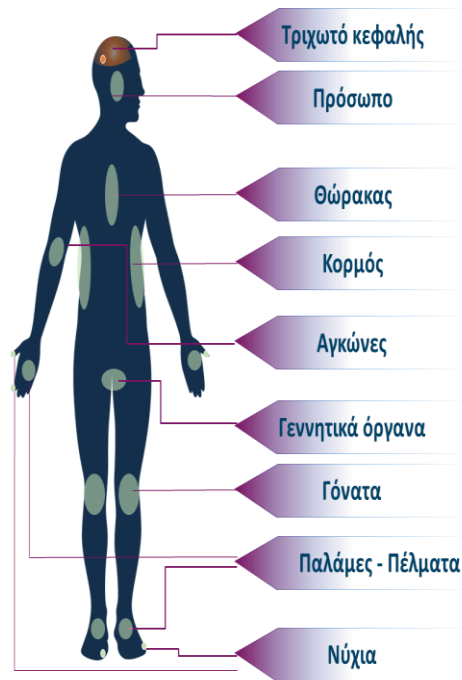
Εντόπιση και ταξινόμηση των δύο νοσημάτων

Εντόπιση των ψωριασικών βλαβών

Οι ψωριασικές βλάβες μπορεί να εμφανιστούν οπουδήποτε στο σώμα, πιο συχνά όμως εμφανίζονται σε γόνατα, αγκώνες, κορμό, τριχωτό κεφαλής, νύχια

Τα συμπτώματα της ψωρίασης, ιδιαίτερως εκείνα που εντοπίζονται σε περιοχές όπως το κεφάλι ή τα νύχια, έχουν σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών και καθορίζουν τη σοβαρότητα της νόσου¹⁻⁴

Τα νύχια και το τριχωτό κεφαλής είναι δύσκολες ως προς τη θεραπεία περιοχές⁵⁻⁷



Ταξινόμηση της ΨΑ



Augustin M et al. *Br J Dermatol* 2010;163:580-5; Reich A et al. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:5:313-20; Hrehorow E et al. *Acta Derm Venereol* 2011;92:67-72; Kragballe K et al. *J Dermatolog Treat* 2013;24:188-92; Ortonne J et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1435-44; Wozel G. *Clin Dermatol* 2008;26(5):448-59; Demirsoy EO et al. *J Drugs Dermatol* 2013;12(9):1039-43.

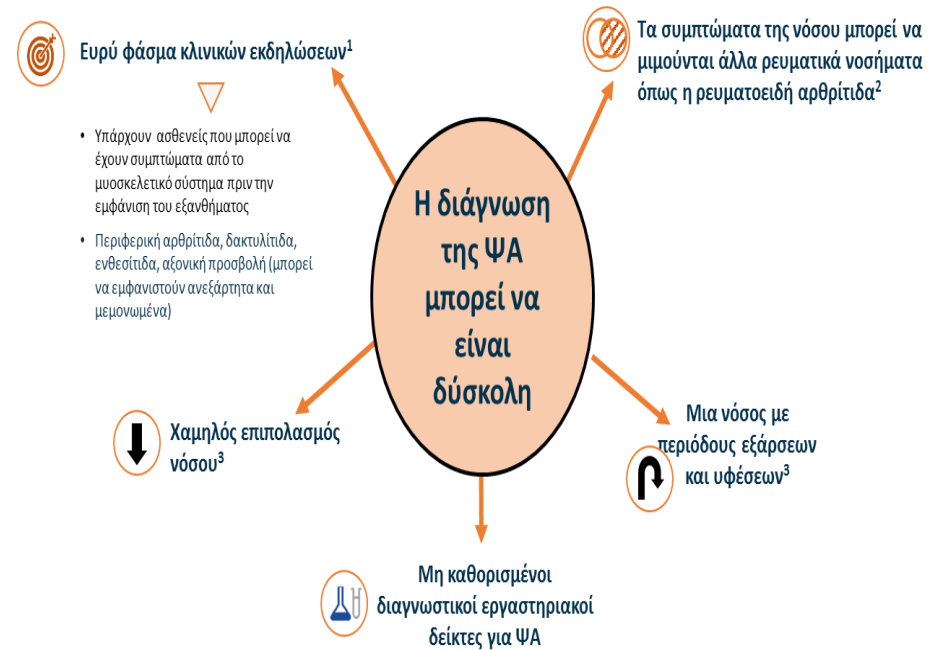
Moll JM, Wright V. *Semin Arthritis Rheum* 3(1):55-78 (1973)
Husted JA, Tom BD, Farewell VT, et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):840-849

Θεραπευτικές και διαγνωστικές προκλήσεις των δύο νοσημάτων

Ψωρίαση

Δύσκολα συμπτώματα	Δύσκολες εντοπίσεις
Κνησμός	Τριχωτό κεφαλής
	
Απολέπιση	Παλάμες, πέλματα
	
Αρθραλγία	Νύχια
	

Ψωριασική Αρθρίτιδα



• 1. Olivieri L, et al. J Rheumatol 2008;35;3-5; 2. Gottlieb A, et al. J Am Acad Dermatol 2008;58:851-64; 3. O'Neill T and Silman AJ. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:245-261.

Ψωρίαση & Ψωριασική αρθρίτιδα

70% ψωρίαση πολλά έτη (5-10) προ της εμφάνισης αρθρίτιδας
15% ταυτόχρονη εμφάνιση ψωρίασης και αρθρίτιδας
15% η αρθρίτιδα προηγείται του εξανθήματος (συχνότερα στα παιδιά)



Ψωρίαση τριχωτού

HR 3.89
95% CI (2.18-6.94)



Ψωριασική ονυχία

HR 2.93
95% CI (1.68-5.12)



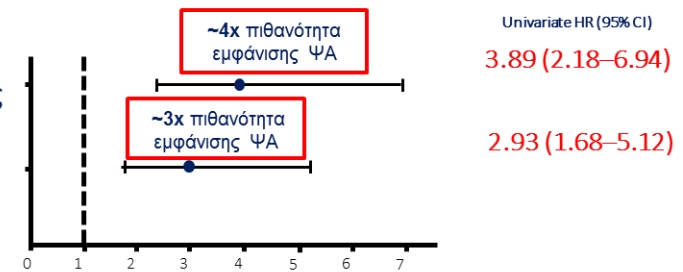
Ανάστροφη ψωρίαση

HR 2.35
95% CI (1.32-4.19)

Ψωρίαση κεφαλής

Ονυχοδυστροφία

Πιθανότητα εμφάνισης ΨΑ

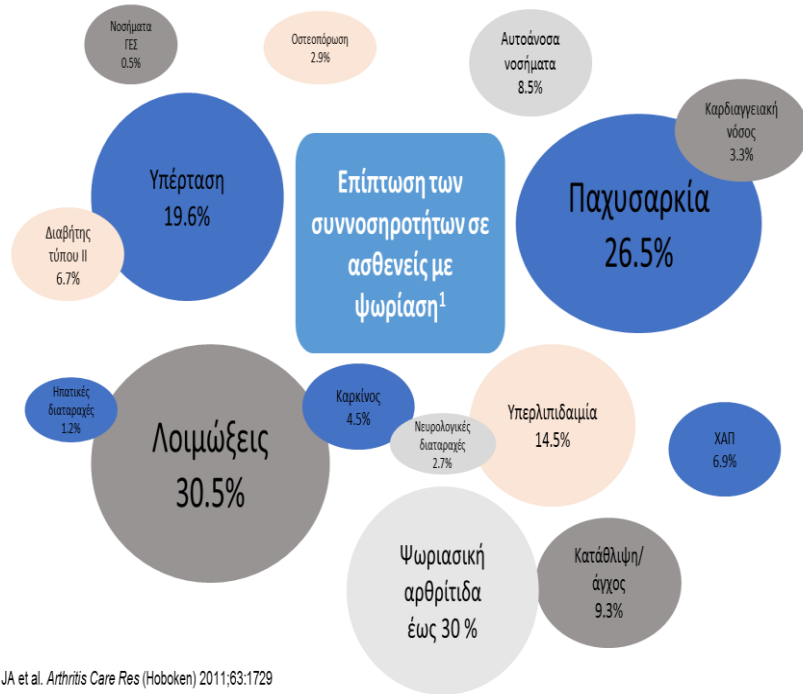


Αναδρομική μελέτη 1,633 ασθενών με ψωρίαση

Wilson FC et al. *Arthritis & Rheumatism* 2009;61:233–9.
Sola-Ortigosa J et al. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:536–43.
Villani AP et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(Suppl5):27–32.

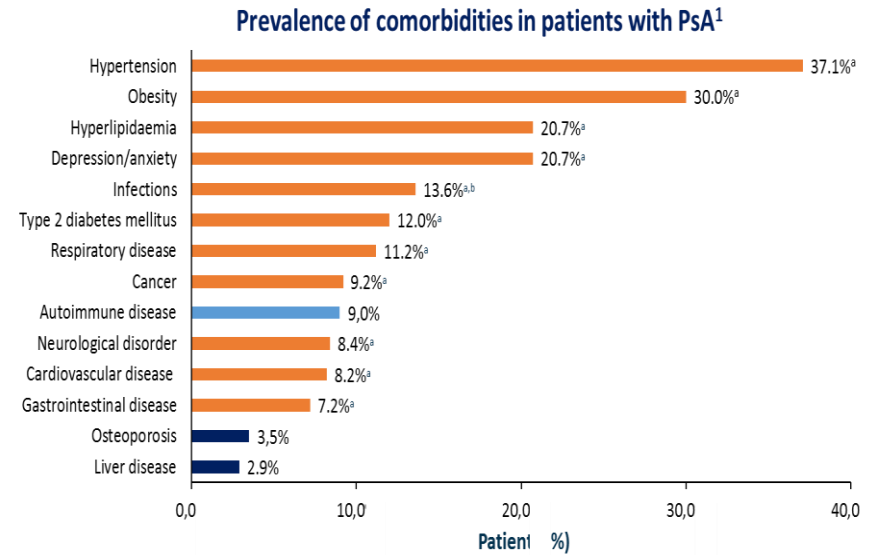
Ψωρίαση, Ψωριασική αρθρίτιδα και συννοσηρότητες

Οι πιο κοινές συννοσηρότητες της ψωρίασης



Husted JA et al. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2011;63:1729
 Mrowietz U, et al. *Arch Dermatol Res*. 2006 Dec;298(7):309-19.

Οι ασθενείς με ΨΑ έχουν Υψηλά ποσοστά συννοσηροτήτων



42% των ασθενών με ΨΑ έχουν 3 ή περισσότερες συννοσηρότητες²

^a Rates for comorbidities significantly higher in psoriatic arthritis than in psoriasis alone; ^b infection without antibiotic treatment.

1. Husted J, et al. *Arthritis Care Res* 2011;63:1729-35; 2. Husted J, et al. *J Rheumatol* 2013;40(8):1349-56.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Χαμηλά επίπεδα ικανοποίησης των ασθενών από τις θεραπείες. Αντανακλά το θεραπευτικό κενό.
 - Συχνοί οι θεραπευτικοί συνδυασμοί και οι αλλαγές θεραπείας.
 - Πολλοί ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι ή δε λαμβάνουν θεραπεία ή υποθεραπεύονται.
- Η επιλογή της θεραπείας ιδανικά θα πρέπει να γίνεται με τα παρακάτω κριτήρια
 - Βαρύτητα της νόσου (σωματική και ψυχοκοινωνική επίδραση).
 - Μακροχρόνια ασφάλεια.
 - Επίδραση στην ποιότητα ζωής.
 - Συννοσηρότητες.
 - Συνακόλουθες θεραπείες.
 - Προτίμηση ασθενούς.
- Διαγνωστικές προκλήσεις
 - Εργαλεία αξιολόγησης της νόσου και ανταπόκρισης σε θεραπεία που δεν συνυπολογίζουν όλες τις εκφάνσεις της Ψωρίασης και της Ψωριασικής Αρθρίτιδας.
 - Αδυναμία εφαρμογής αυτών των εργαλείων στην καθημερινή κλινική πρακτική.
 - Ανάγκη για νέα, επικυρωμένα, πιο ευαίσθητα και ειδικά κριτήρια που να αξιολογούν το πλήρες φάσμα της επίδρασης της Ψωρίασης και της Ψωριασικής Αρθρίτιδας στην ποιότητα ζωής των ασθενών και να έχουν πρακτική εφαρμογή.

-Steven R. Feldman, Bernard Goffe, Gary Rice, et al, "The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder perspectives" Am Health Drug Benefits. 2016;9(9):504-513

-Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, Treatment Trends, and Treatment Dissatisfaction Among Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the United States, Findings From the National Psoriasis Foundation Surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol. 2013;149(10):1180-1185

Διεθνής έρευνα για την αξιολόγηση της Ψωρίασης και της Ψωριασικής αρθρίτιδας (η οπτική των ασθενών)



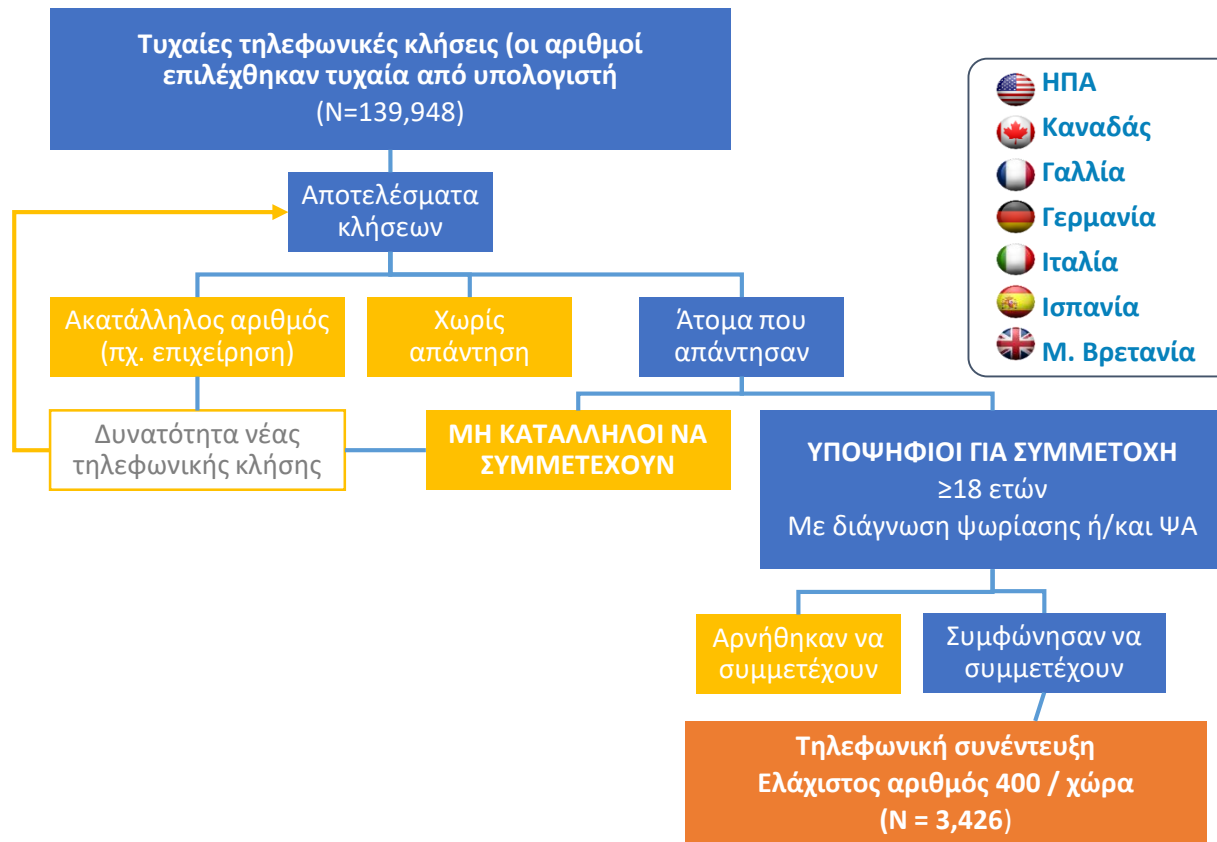
Multinational
Assessment of
Psoriasis and
Psoriatic Arthritis

Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey

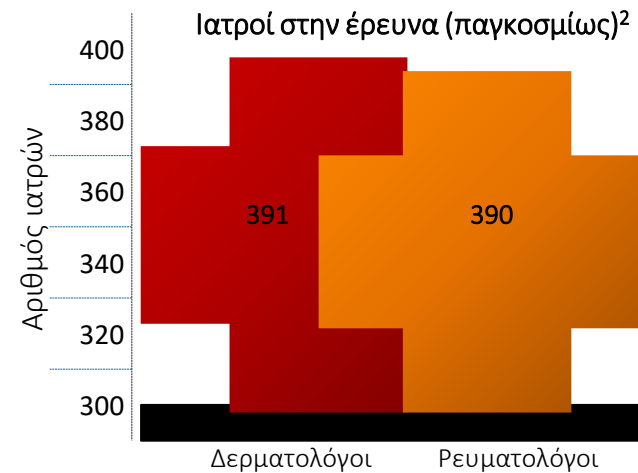
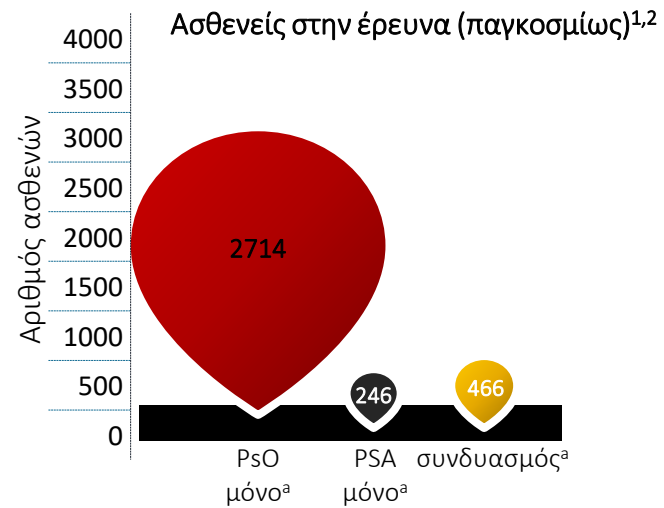
Mark G. Lebwohl, MD,^a Hervé Bachelez, MD, PhD,^b Jonathan Barker, MD, FRCP, FRCPath,^c
Giampiero Girolomoni, MD,^d Arthur Kavanaugh, MD,^e Richard G. Langley, MD, FRCPC, FACP,^f
Carle F. Paul, MD, PhD,^g Lluís Puig, MD, PhD,^h Kristian Reich, MD,ⁱ and Peter C. M. van de Kerkhof, MD, PhD^j
*New York, New York; Paris and Toulouse, France; London, United Kingdom; Verona, Italy; La Jolla,
California; Halifax, Nova Scotia, Canada; Barcelona, Spain; Hamburg, Germany;
and Nijmegen, The Netherlands*

Σχεδιασμός έρευνας

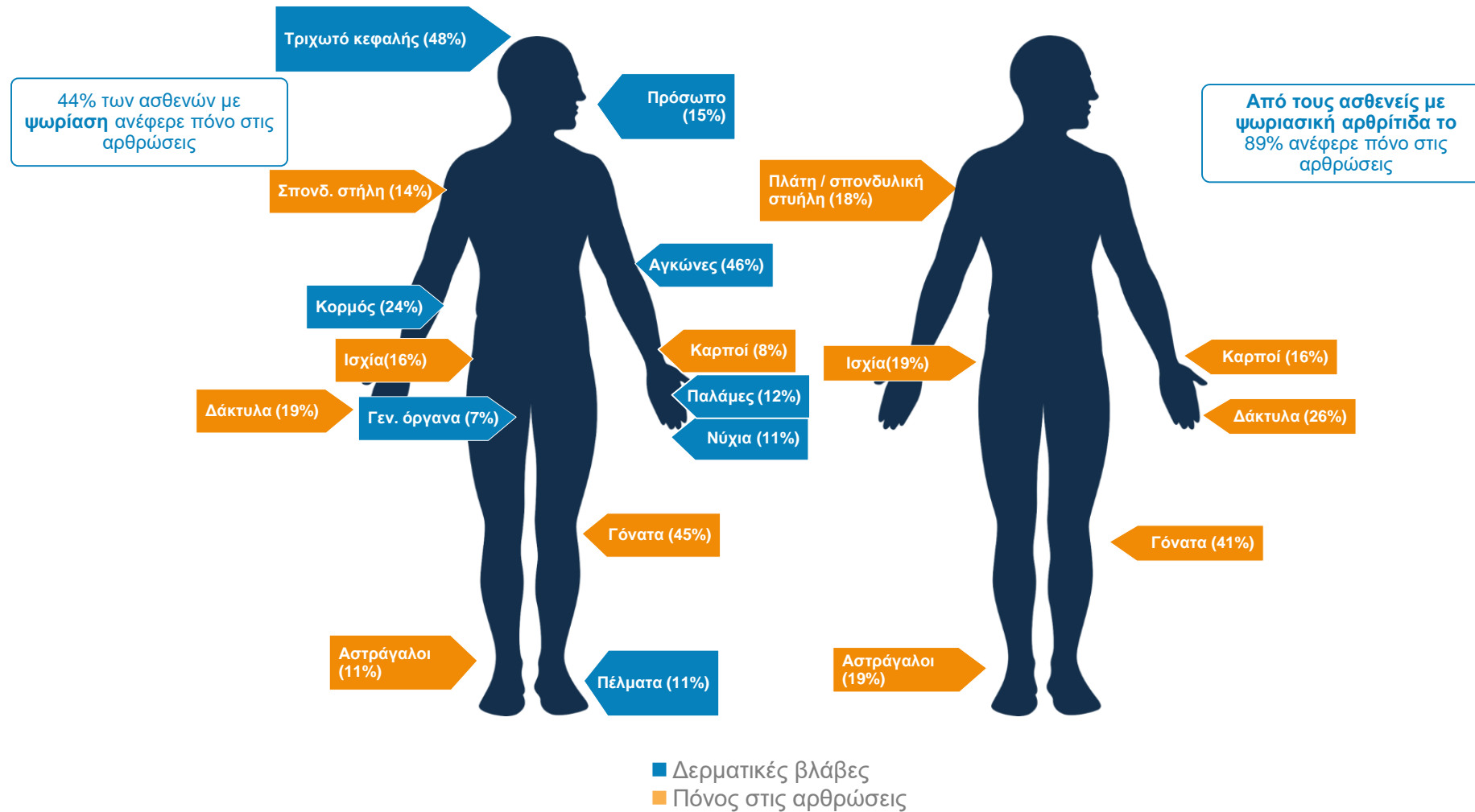
Διάγραμμα διεξαγωγής της έρευνας (study schema)



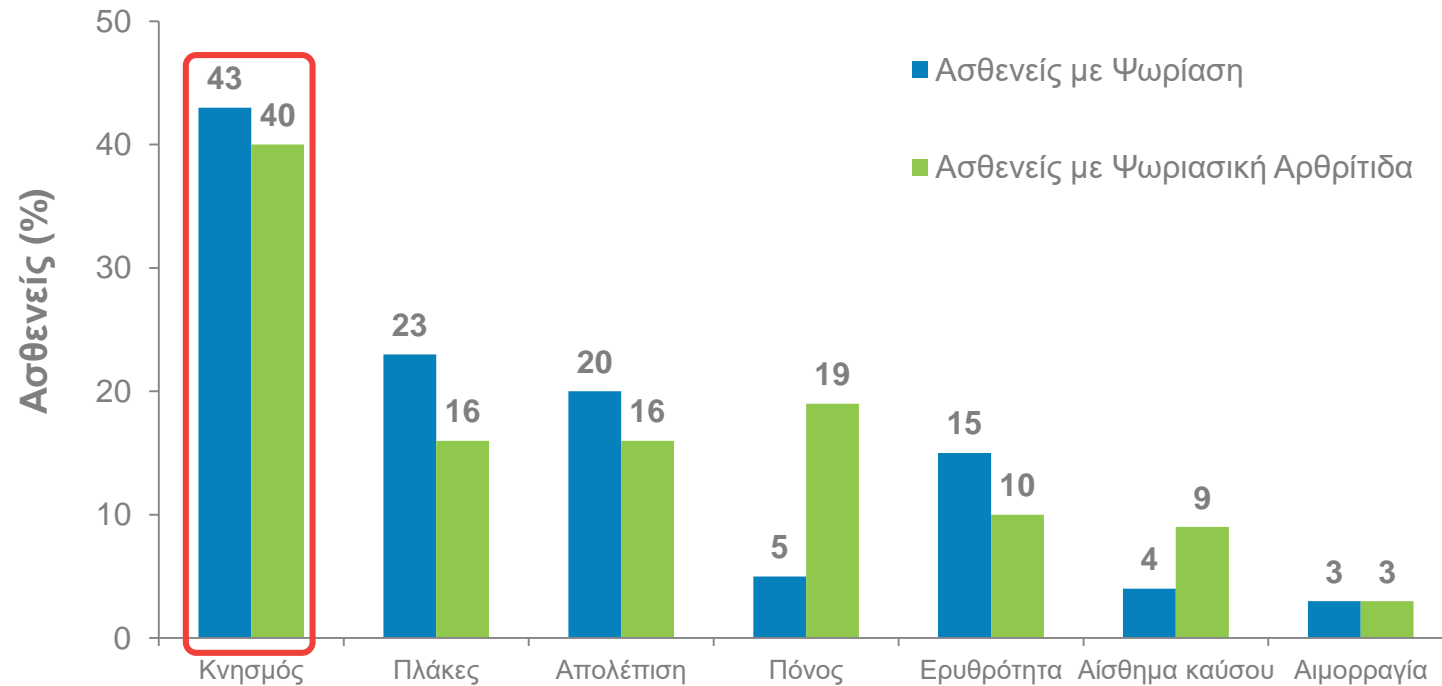
712 ασθενείς, από το συνολικό δείγμα ασθενών, ανέφεραν διάγνωση PsA, με ή χωρίς ενεργή ψωρίαση



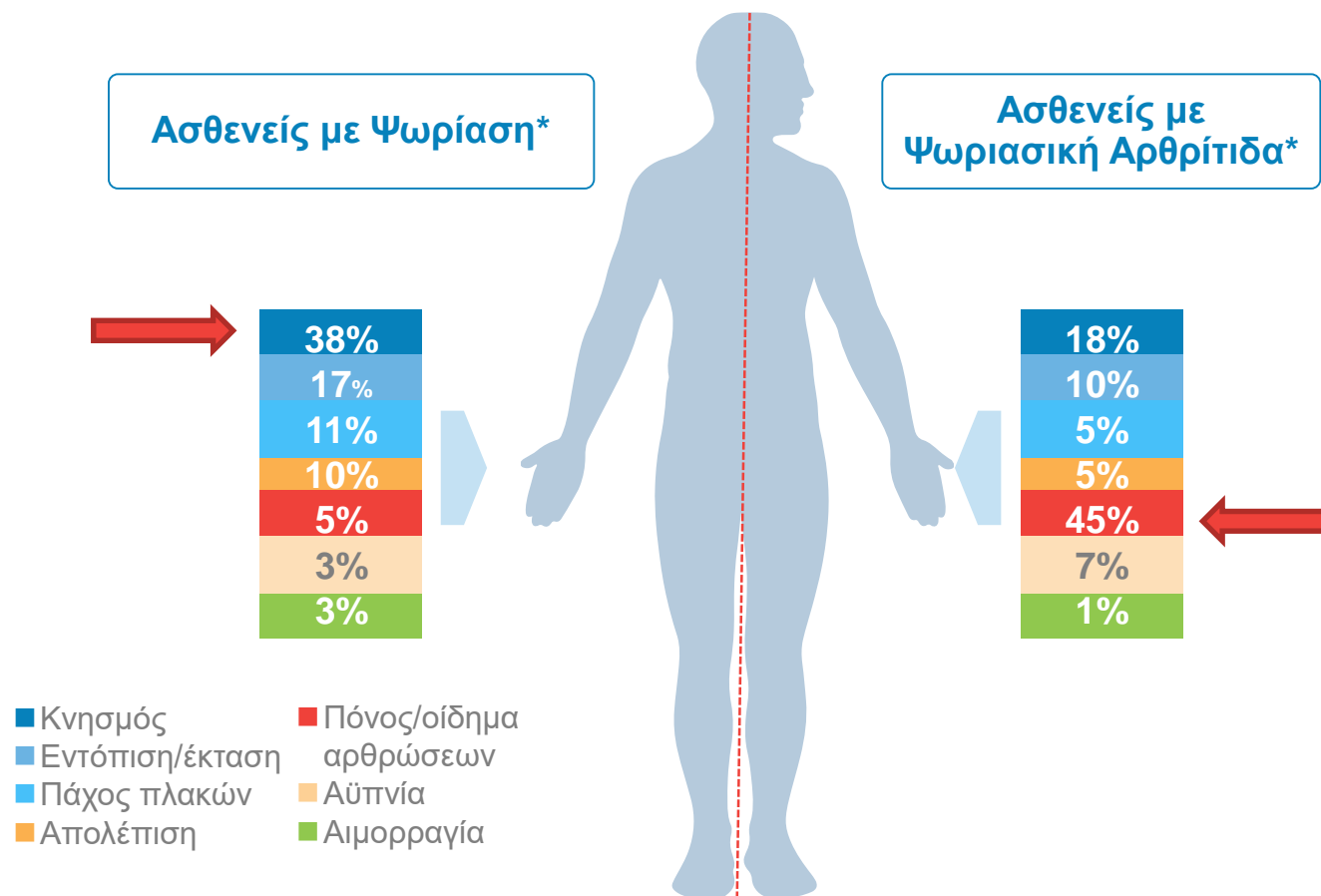
Ποια συμπτώματα αναφέρθηκαν



Ο κνησμός χαρακτηρίστηκε ως το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα και στα δυο νοσήματα



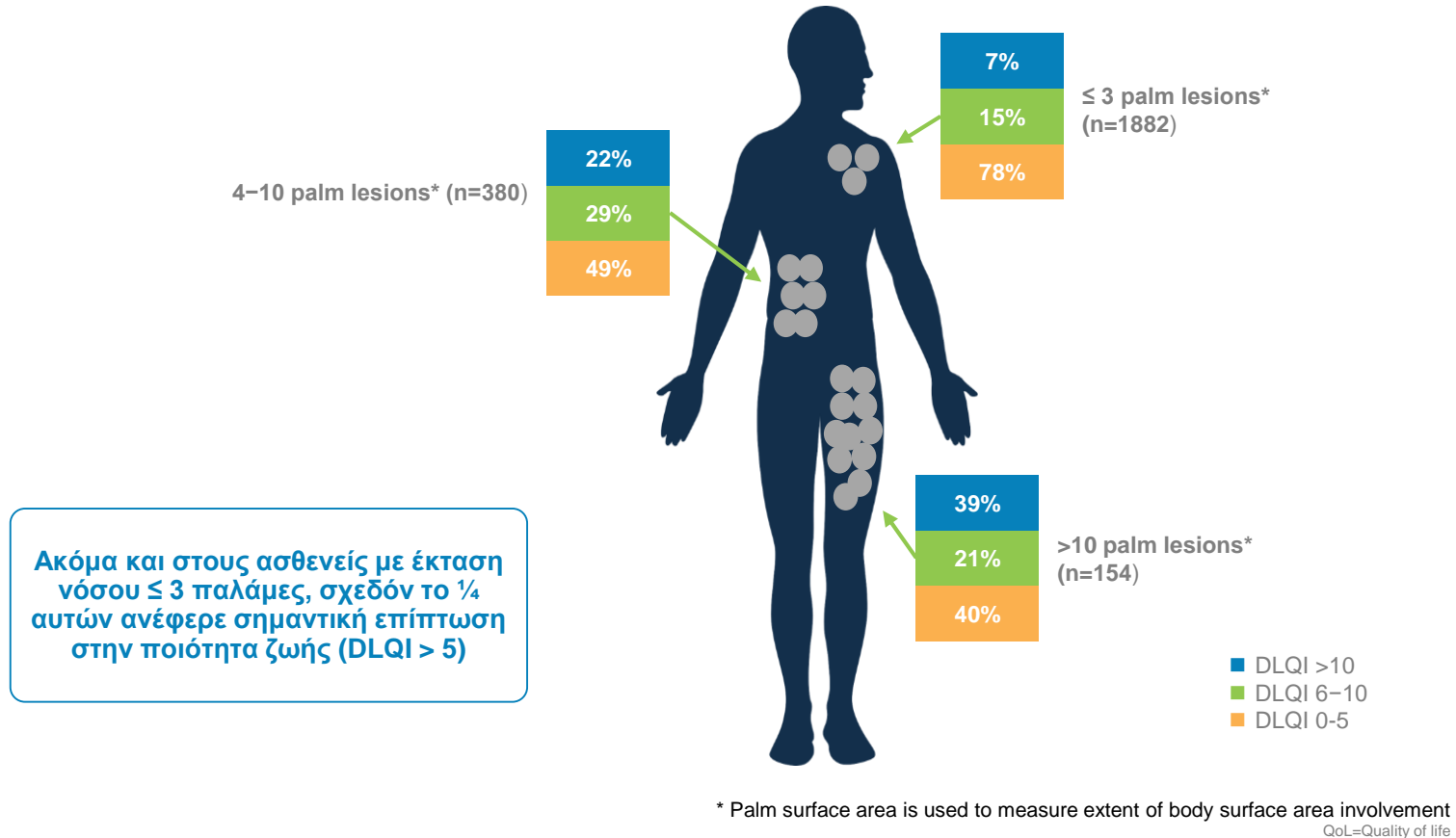
Ο κνησμός (ψωριασικοί ασθενείς) και ο πόνος (ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα) συνέβαλαν στο μέγιστο βαθμό στη βαρύτητα της νόσου



•Most important factors contributing to disease severity as reported by patients with psoriasis and PsA

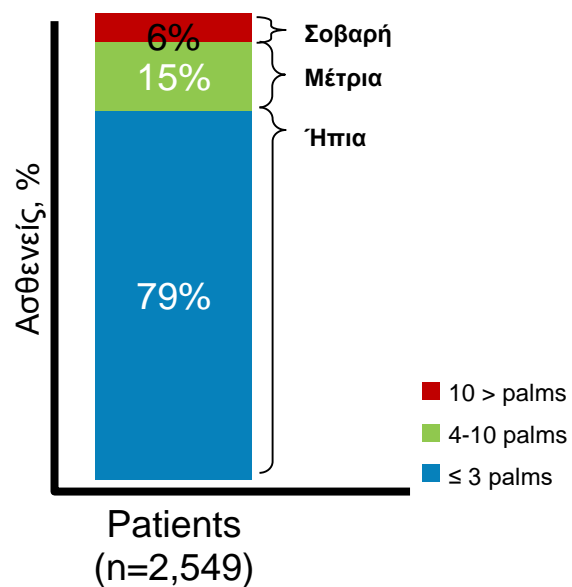
Επίδραση της ψωρίασης στην ποιότητα ζωής των ασθενών

Κατανομή του δείκτη για την ποιότητα ζωής (Dermatology Life Quality Index Scoring, DLQI) με βάση την έκταση της προσβεβλημένης περιοχής

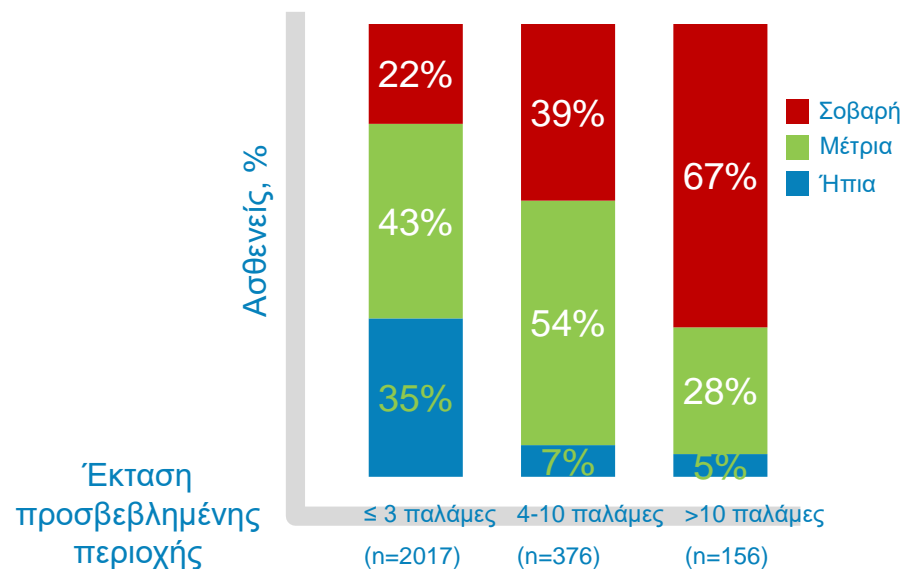


Η σοβαρότητα της ψωρίασης όπως αξιολογήθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς

Αναφορά BSA από τους ασθενείς



Σοβαρότητα της ψωρίασης σύμφωνα με τους ασθενείς



Ακόμα και ασθενείς με μικρή έκταση προσβεβλημένης περιοχής αξιολόγησαν την κατάστασή τους ως μέτρια ή και σοβαρή...

Επίδραση της ψωριασικής αρθρίτιδας στην καθημερινότητα

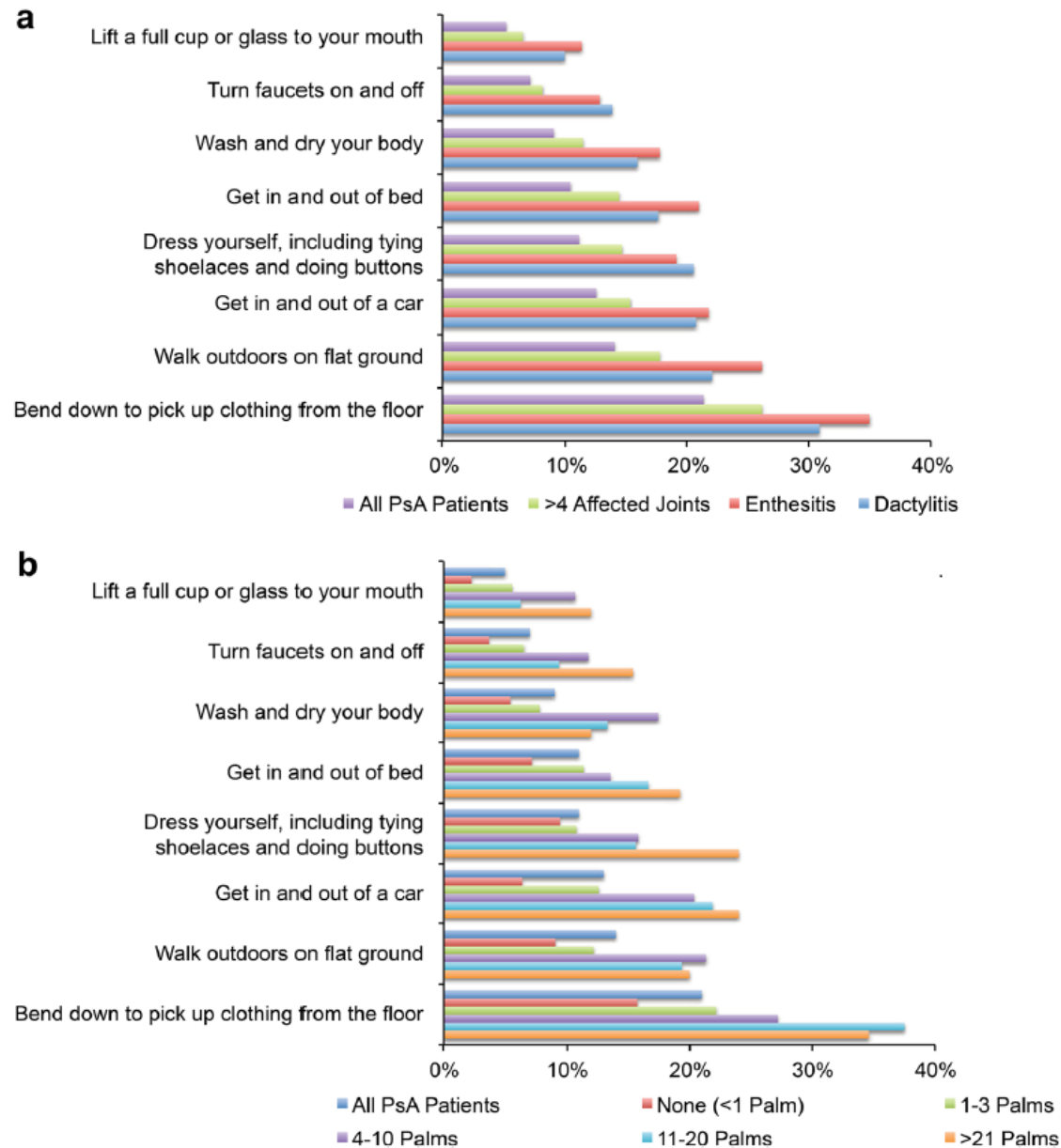


Fig. 2 Impact of PsA on the 8-item Health Assessment Questionnaire and the proportion of patients responding “with much difficulty” or “unable to do” (a), and impact of psoriasis palm count on the 8-item Health Assessment Questionnaire in patients with PsA and the proportion of patients responding “with much difficulty” or “unable to do” (b). *PsA* psoriatic arthritis

Επίδραση της ψωριασικής αρθρίτιδας στη λειτουργικότητα και εργασιακή παραγωγικότητα

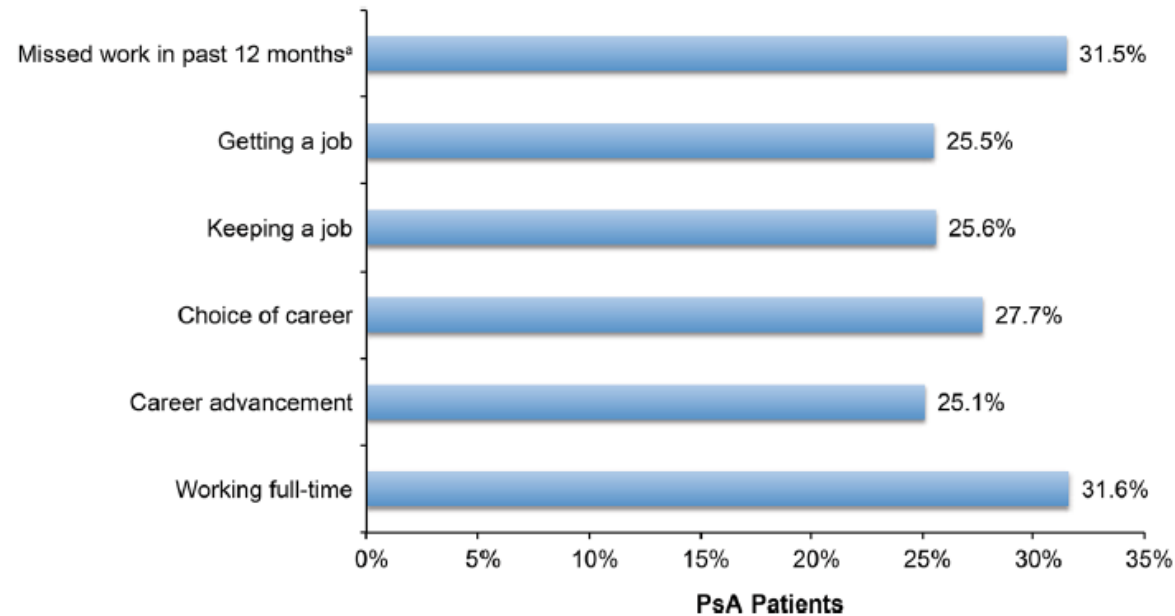


Fig. 3 Impact of PsA on patients' ability to function and work productively. ^aProportion of patients who responded with yes; all other responses represent the proportion of patients reporting "a lot" or "some" impact of PsA. *PsA* psoriatic arthritis

Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς με ψωρίαση δεν είχαν επισκεφθεί κανέναν γιατρό κατά τους τελευταίους 12 μήνες

	Ασθενείς με Ψωρίαση (%)	Ασθενείς με ΨΑ (%)
Επισκέφθηκαν γιατρό κατά τους τελευταίους 12 μήνες	52	83

Λόγοι για τους οποίους δεν επισκέφθηκαν γιατρό τους τελευταίους 12 μήνες:

ΔΕΝ πίστευαν ότι ο γιατρός μπορεί να τους βοηθήσει

Δεν είχαν σοβαρά συμπτώματα

Δεν είχαν κανένα σύμπτωμα

19

30

35

30

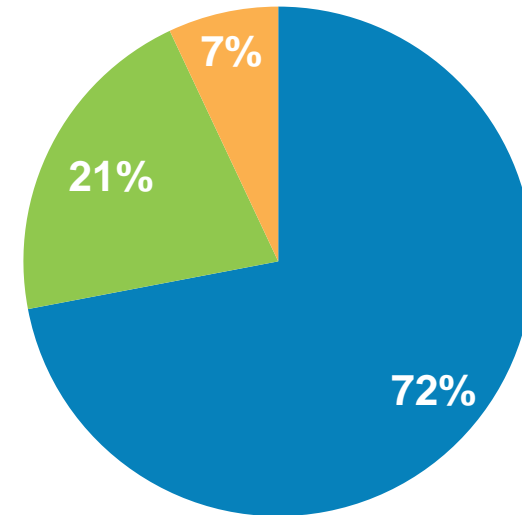
24

20

Σημαντική καθυστέρηση από την έναρξη των συμπτωμάτων ως τη διάγνωση ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας

- Συνολικά, **79%** των ασθενών είχε διάγνωση ψωρίασης, ενώ **28%** είχε διάγνωση ΨΑ με ή χωρίς ψωρίαση
- Η μέση καθυστέρηση από την εμφάνιση των συμπτωμάτων ως τη διάγνωση της ψωρίασης ήταν **2 έτη**
 - Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 34 έτη
- Για τους ασθενείς με ΨΑ, η μέση καθυστέρηση από την εμφάνιση των συμπτωμάτων ως τη διάγνωση της ψωρίασης ήταν **5 έτη**
 - Η μέση ηλικία διάγνωσης της ΨΑ ήταν τα 42 έτη

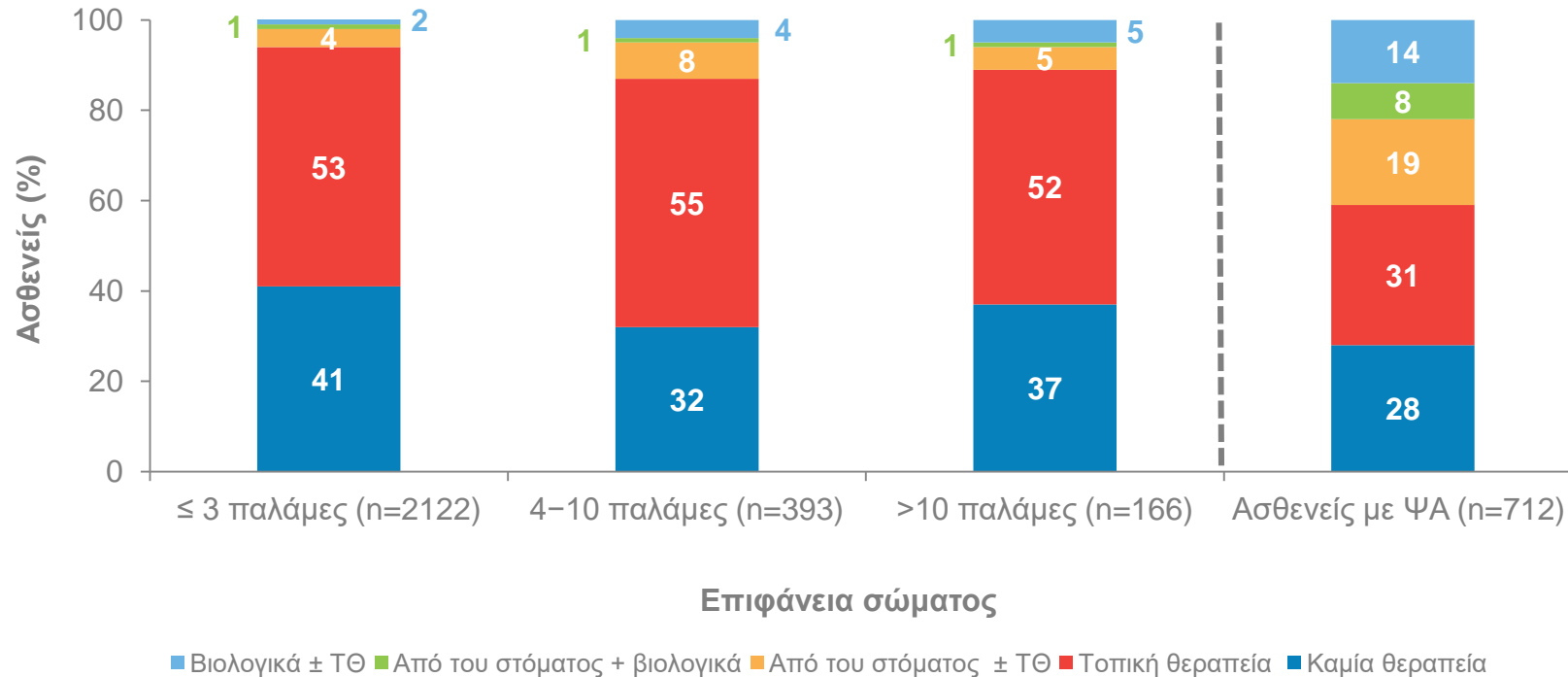
Ασθενείς με ταυτόχρονη διάγνωση ψωρίασης και Ψωριασικής Αρθρίτιδας



- Εμφάνιση πρώτων συμπτωμάτων στο δέρμα
- Εμφάνιση πρώτων συμπτωμάτων στις αρθρώσεις
- Ταυτόχρονη εμφάνιση συμπτωμάτων από το δέρμα και τις αρθρώσεις

Τρέχουσα θεραπεία σε ασθενείς με Ψωρίαση (έκταση προσβεβλημένης περιοχής) και Ψωριασική Αρθρίτιδα

Η πλειονότητα των ασθενών δε λάμβανε θεραπεία (καμία θεραπεία ή μόνο τοπική θεραπεία)



BSA=body surface area

87% των ψωριασικών ασθενών με BSA ≥4 παλάμες και 59% των ασθενών με ΨΑ δε λάμβαναν θεραπεία

Επιβάρυνση λόγω θεραπείας, όπως αναφέρθηκε από τους ασθενείς

Table V. Treatment burden: Oral and biologic therapies

Treatment burden	Ever used oral therapies (N = 820)	Ever used biologic therapies (N = 389)
Still taking, %	43	55
Discontinued, %	57	45
Reasons for discontinuing*	n = 464	n = 175
Tolerability/safety, %	43	25
Lack of loss of effectiveness, %	30	22
Injection site reaction/needle fatigue/injection anxiety, %	—	10
Disruption of daily activities/inconvenient, %	8	3
Comorbidities, %	2	3
No longer needed, %	10	11
New/different options available, %	5	—
Cost/insurance coverage, %	—	11
HCP recommendation, %	—	8
Part of clinical trial, %	—	4
Other, %	8	13
Reasons for being burdensome (ever used)*	n = 820	n = 389
Fear, anxiety, or inconvenience of injections, %	—	26
Adverse effects/abnormal laboratory tests, %	30	15
Pain/discomfort, %	—	7
Laboratory monitoring, %	12	—
Fear of adverse effects, %	0.5	5
Inconvenient, %	14	15
Lack/loss of effectiveness, %	2	2
Cost/insurance issues, %	1	1
Other, %	3	3
Not burdensome, %	46	48
Reasons for being burdensome (current users)*	n = 356	n = 214
Fear, anxiety, or inconvenience of injections, %	—	31
Adverse effects/abnormal blood tests, %	25	12
Pain/discomfort, %	—	5
Laboratory monitoring, %	12	—
Fear of adverse effects, %	—	4
Inconvenient, %	16	20
Lack/loss of effectiveness, %	—	1
Cost/insurance issues, %	1	2
Other, %	2	4
Not burdensome, %	49	45
Reasons for being burdensome (former users)*	n = 464	n = 175
Fear, anxiety, or inconvenience of injections, %	—	18
Adverse effects/abnormal blood tests, %	33	15
Laboratory monitoring, %	11	—
Fear of adverse effects, %	1	5
Inconvenient, %	12	10
Lack/loss of effectiveness, %	4	4
Cost/insurance issues, %	0.4	0.5
Other, %	3	1
Not burdensome, %	44	52

*Could indicate >1 reason.

Οι πιο συχνοί λόγοι διακοπής της θεραπείας σχετίζονται με ζητήματα για την ασφάλεια ή την απώλεια αποτελεσματικότητας



50% των ασθενών ανέφερε πως τόσο οι κλασσικές συστηματικές όσο και οι βιολογικές θεραπείες ήταν δύσκολες και κουραστικές:

- Από του στόματος: ΑΕ, μη πρακτικές θεραπείες με ανάγκη για συνεχή εργαστηριακό έλεγχο
- Βιολογικά: προβληματισμός/φόβος για τις ενέσεις, δυσκολία στην προετοιμασία των ενέσεων†, ΑΕ

46% των ασθενών δήλωσε πως η χρήση των διαθέσιμων θεραπειών έχει βαρύτερο φορτίο για αυτούς από ότι η ίδια η νόσος

- 50% εξέφρασε ανησυχία για τη μακρόχρονη ασφάλεια όλων των θεραπειών

*E.g. cyclosporine, methotrexate acitretin or fumaric acid esters

†E.g. icing and premedicating

AEs=adverse events

Τα πέντε σημαντικότερα χαρακτηριστικά μιας ιδανικής θεραπείας και οι κυριότερες θεραπευτικές ανάγκες

Table 3 Top five attributes of an ideal therapy and greatest unmet therapeutic needs

Ideal therapy		Unmet therapeutic needs	
Dermatologists psoriasis	Rheumatologists PsA	Dermatologists psoriasis	Rheumatologists PsA
No increased risk of serious infection or cancer (36.6%)	Improvement in joint pain (39.7%)	Improved efficacy (35.5%)	Improved efficacy (34.2%)
Manageable tolerability profile (17.4%)	Long-term safety (22.1%)	Improved long-term safety (33.5%)	A new mechanism of action (23.4%)
Provides clearance of at least 50% (18.4%)	Improvement in daily activity (17.2%)	A new mechanism of action (11.8%)	Improved long-term safety (19.0%)
Improved access to therapy (11.0%)	Improved access to therapy (11.5%)	Another oral option (11.5%)	Another oral option (15.4%)
Oral administration (12.0%)	Oral administration (7.2%)	Improved tolerability (7.4%)	Improved tolerability (8.0%)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- **Αναπάντητη θεραπευτική ανάγκη**
 - Περιορισμοί υπαρχουσών θεραπειών (immunogenicity and anti-drug antibodies, cumulative end-organ toxicity, increased risk for serious infections and malignancies)
 - Υψηλά ποσοστά ασθενών με μέτρια (24-36%) και σοβαρή ψωρίαση (9-30%) παραμένουν χωρίς θεραπεία
 - Υψηλά ποσοστά ασθενών δεν επισκέπτονται τους δερματολόγους, αλλά και τους ρευματολόγους για μεγάλα διαστήματα
 - Καθυστερήσεις στην έναρξη, εναλλαγή και στη διακοπή-επανεναρξη θεραπείας αλλά και στην τροποποίηση δοσολογίας
 - Χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης και ικανοποίησης των ασθενών λόγω του φορτίου των θεραπειών (οδός χορήγησης, σπίτι vs νοσοκομείο, ασφάλεια, απαιτητικό monitoring)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

• Προκλήσεις

- Άμεση πρόσβαση σε κατάλληλη θεραπεία και σε εξειδικευμένο δερματολόγο/ρευματολόγο
- Ολιστική αντιμετώπιση ασθενούς (σωματική-ψυχολογική)
- Περίπλοκος θεραπευτικός αλγόριθμος λόγω ποικιλίας επιλογών και πλαισίου λειτουργίας (πρωτόκολλα και διαδικασία συνταγογράφησης, κατευθυντήριες οδηγίες, ενδείξεις)
- Ενημέρωση (προσδοκίες, ασφάλεια, ευκολία θεραπείας) και συμμετοχή (προτίμηση) του ασθενούς → καλύτερη εθελοντική συμμόρφωση
- Συνεργασία ευρύτερης ομάδας ιατρών (δερματολόγος, ρευματολόγος, ψυχίατρος-ψυχολόγος)
- Κόστος θεραπείας, παρακολούθησης και εξετάσεων, συνεπακόλουθων θεραπειών και θεραπειών αντιμετώπισης συννοσηροτήτων (πχ HepC)

Ένα Μεγάλο
Ευχαριστώ !

