

# Η θέση των DMARDs στη σύγχρονη θεραπευτική της Ψωρίασης

Γιώργος Χαϊδεμένος

*Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος  
Δρ. Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου  
Θράκης*

*τ Διευθυντής Δερμ. Κλινικής στο  
ΝΔΝΘεσσαλονίκης*

# Η ΨΩΡΙΑΣΗ

- 2-4% του Παγκόσμιου πληθυσμού
  - Είναι μία Εξουθενωτική, Υποτροπιάζουσα, με τη μεσολάβηση του T-κυττάρου, Φλεγμονώδης Πάθηση η οποία εκτός από το δέρμα μπορεί να έχει αρθρική συμμετοχή και Ψυχοσωματική, Καρδιαγγειακή, Μεταβολική και Ηπατική συννοσηρότητα
  - ❑ Δεν υπάρχει θεραπεία που να προσφέρει πλήρη ίαση

# DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

- Αναφέρονται κυρίως στη Ρευματολογία για τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο των παθήσεων στις οποίες δεν υπάρχει ίαση.
- Ο όρος δεν είναι εύχρηστος στη Δερματολογία
- Προτιμάται ο όρος «συμβατική» (“traditional”) θεραπεία της Ψωρίασης, περιλαμβάνοντας τα φάρμακα που έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης *στοχεύοντας στο ίδιο αποτέλεσμα, δηλ.: Τροποποίηση Νόσου («Λεύκανση»)*

# DMARDs

- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Κυκλοσπορίνη
- Υδροξυχλωροκίνη
- Λεφλουνομίδη
- Μεθοτρεξάτη
- Μυκοφαινολική Μοφετίλη
- Σουλφασαλαζίνη
- Απρεμιλάστη...

# DMARDs στη Ψωρίαση

- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοφωσφαμίδη
- **Κυκλοσπορίνη**
- Υδροξυχλωροκίνη
- **Λεφλουνομίδη**
- **Μεθοτρεξάτη**
- Μυκοφαινολική Μοφετίλη
- Σουλφασαλαζίνη
- **Απρεμιλάστη... Ρετινοειδή**

# Τα ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ στη Ψωρίαση

- Ασιτρετίνη-Ετρετινάτη : Ίδια δραστικότητα
  - Δραστική: **25-50 mg/d** (αρχική: **10-25 mg/d**)
  - **Μειωμένης δραστικότητας στη ΧΚΠλάκες Ψ.**
  - **Δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες Ενέργειες**
    - Ξηρότητα δέρματος, βλεννογόνων
    - Σκελετικές ανωμαλίες (DISH κλπ)
    - Ευρεία μελέτη στη Δανία δεν δικαιολογεί έλεγχο οστών (*Arch Dermatol 2010*)
    - **ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ** στην εγκυμοσύνη
- ΠΡΟΤΕΙΝΟΝΤΑΙ στην Ψ ΠαλΠελμ & Φλυκταινώδη

# Η Λεφλουνομίδη στη Ψωρίαση

- Έχει έγκριση του European Medicines Agency για την Ψ. αρθρίτιδα (2010)
- Σε μεγάλη, πολυκεντρική, ανοικτή, “real-world” μελέτη 514 ασθενών, **το 86% απάντησαν ευνοϊκά (PsARC) στους 6 μήνες.** (*Arthritis Care & research, 2013*)
  - Στην ίδια μελέτη: μέση βελτίωση των **δερματικών εκδηλώσεων κατά 60%** ενώ το **προφίλ ασφαλείας αναδεικνύεται ως ευνοϊκότερο της MTX** (διακοπή: 12.3 vs 17%)
  - Προσοχή στη **ΓΕΣ τοξικότητα, λευκοπενία, λοιμώξεις, αύξηση ηπατικών ενζύμων** (*Menter JAAD 2009*)

# Η MTX στη Ψωρίαση

## ΠΡΟΣΦΟΡΟΤΕΡΟ ΣΧΗΜΑ

- Έναρξη με 5 mg/wk με γρήγορη ανά εβδομάδα αύξηση **μέχρι τα 15-25 mg/wk**
- Προσθήκη φολικού οξέος σε δόση 5mg/d για 1-3 μέρες, 48 ώρες μετά τη MTX
- Παρεντερική χορήγηση συνιστάται, όταν δεν υπάρχει κλινική ανταπόκριση ή διαπιστώνεται γαστρεντερική δυσανεξία ή κίνδυνος φτωχής συνεργασίας (*JEADV 2011*)



# Η MTX στη Ψωρίαση

## ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

- Δεν υπάρχει ακριβής εκτίμηση με βάση τη βιβλιογραφία
  - ❑ Παράγοντες κινδύνου: τύπου 2 Διαβήτης, BMI >30, Αλκοολισμός, Ηπατίτ. Β-С, φάρμακα
- Στην περίπτωση αυτή ή σε λήψη >1.5 gr MTX:
- Παρακολούθηση του ΙΙI προκολλαγόνου του αμινοτελικού προπεπτιδίου (**PIIINP**) στον ορό
    - Στην έναρξη της θεραπείας
    - Κάθε 3-6 μήνες (*JEADV 2011*)

# Η MTX στη Ψωρίαση (Νεότερες μελέτες)

- ❑ Σε παιδιά 4-18 ετών, με δόση 0.1-0.4 mg/kg/wk, για 4 μήνες: PGA 0-1: 41% (vs 61% της ΒΤ) (*Papp, Lancet 2017*)
- ❑ Ευνοϊκότερη απάντηση σε **HLA6 & FOXP3** (*EJCIPh,2017*)
- Η Υπερηχογραφική **Transient Elastography** δίνει Se 50% & Sp 84% στην ανίχνευση της **Ηπατικής Ίνωσης** (*A Der R 2017*)
  - Μόνο το **0.07%** των ασθ. μπορεί να παρουσιάσουν τελικού σταδίου ηπατοπάθεια από MTX (*Dawwas BJD 2015*)
- ✓ Το rotation CyA-MTX μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες (**21 ασθ**, *Ann Derm 2017*)
  - ❖ Η προσβολή του στοματικού βλεννογόνου και ο πυρετός, είναι από τις **πρώτες εκδηλώσεις της Παγκυτταροπενίας** από MTX (μέση δόση :10 mg/wk, μέση διάρκεια : 11 μήνες) (*Int J Rh Dis 2017*)

# ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ Α (CγΑ) στη Ψ

- Έχει περάσει μ' επιτυχία το τεστ του χρόνου  
(*Mueller, NEJM 1979*)
- Έχει πολύ καλή σχέση δράσης/κόστους (“*cost-effectiveness*”), ακόμη και από την UVR (*D Souza, JAAD 2015*)
- Έχει άμεση δράση στη Ψωρίαση (Κατά Πλάκες/Αρθρ./Ερυθροδερμική/Φλυκτ.)
- **Πετυχαίνει PASI 75 στο 50-97% των ασθενών**

# ΣυΑ στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
- Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα  
(αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)
- Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση
- Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

# ΣυΑ στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- **Πώς δρά ;**
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
- Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα  
(αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)
- Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση
- Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

# CyA

- Δρα στο μονοπάτι του T κυττάρου, δημιουργώντας **σύμπλοκο με την Κυκλοφυλλίνη** (που είναι αναστολέας της φωσφορυλάσης της καλτσινευρίνης).
  - ✓ Η ακολουθούσα **αποφωσφορυλίωση του πυρηνικού παράγοντα του ενεργοποιημένου T κυττάρου** δεν επιτρέπει τη μεταγραφή της **Ιντερλευκίνης 2** που είναι κρίσιμη στην πλήρη ενεργοποίηση του T κυττάρου (*Amor, JAAD 2010*)
- Φαίνεται ότι μπλοκάρει την **αγγειογένεση** μέσω του **EGF**, όπως και την παραγωγή ειδικών κυτταροκινών (*Kamata, Clin Exp Dermatol 2013*)

# CyA στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
  - **Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν ;**
- Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα (αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)
- Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση
- Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

# Δραστικότητα σε σχέση με βάρος ή τροφή

- Η CyA προσφέρει διπλάσια μείωση του PASI όταν **λαμβάνεται ΠΡΙΝ** το γεύμα (*Hashizume, JD 2007*)
- Το ανώτατο όριο υπολογισμού της δόσης σε mg/kg/d, είναι τα **100 Κιλά**
- ❑ Η δράση της CyA **μειώνεται όταν το BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>**
- ❑ Διατροφή φτωχή σε θερμίδες με **μείωση του βάρους κατά 6%** στο 6μηνο, οδηγεί σε **διπλάσιο αριθμό ασθ. με PASI 75** (*AmJCNutr 2008*)



# CyA στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
  - **Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα  
(αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)**
- Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση
- Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

# СуА: Αρχική Δόση ;

- **2.5 mg/kg/d**: PASI 75 στο **28-85%** των ασθεν.
- **5 mg/kg/d** : PASI 75 στο **50-97%** (*Maza, JEADV 2011*)
- Κυρίαρχο σχήμα: 2.5-3 mg/kg/d με αύξηση κατά 0.5-1 mg/kg/d ανά 2-4 εβδ. μέχρι την επίτευξη του PASI 75 και έως τη δόση των 5 mg/kg/d : **60% έχουν PASI 75 στο 3 μήνο, 70-87% στους 4-6 μήνες** (*BJD 2008*)
- Ωστόσο, **4-5 mg/kg/d** από την αρχή, δίνουν στο **65-90%** των ασθ. **PASI 75** στους 2-3 μήνες

# Step-Up ή Step-down προσέγγιση;

- **Step-Up** (Κλασσικό σχήμα) στη σταθερή σοβαρή  $\Psi$
- **Step-Down** (αρχική δόση 4-5 mg/kg/d και σταδιακή μείωση όταν υφεθεί η νόσος) στην ασταθή ή επίμονη  $\Psi$
- ✓ Με το Step-Down πετυχαίνεται γρηγορότερο (5.8 vs 7.8 εβδ) και για περισσότερους (75% vs 52%) ασθενείς PASI 75 (Joon, J Derm Treat 2008)
- Υπάρχει όμως θέμα ανεπιθύμ. ενεργειών και ασφάλειας

# CyA στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
  - **Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα**  
**(αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)**
- Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση
- Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

## Διακοπτόμενο ή Συνεχές Σχ. Συντήρησης ή... ;

### Διακοπτόμενο (ΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΜΩΝ ΚΥΚΛΩΝ CyA):

Αμέσως μετά τη λεύκανση και μέχρι το 3 μήνο, **ΑΠΟΤΟΜΗ διακοπή CyA**. Επαναχορήγηση, σε υποτροπή, με τη χαμηλότερη δραστική και καλύτερα ανεκτή δόση (*Ho, BJD 1999*)

**Συνεχές**: Σταδιακή μείωση της CyA μόλις λευκανθεί ο ασθενής, μέχρι την ελάχιστη δραστική δόση (συνήθως 1.8, αλλά και έως 0.7 mg/kg/d)

**Το Συνεχές, Προσφέρει καλύτερο PASI & DLQI,** αλλ' η συνολικά λαμβανόμενη ποσότητα CyA είναι υψηλότερη (*Chaidemenos, JEADV 2007*)

## Διακοπτόμενο ή Συνεχές Σχ. Συντήρησης ή... ;

ON & OFF σχήματα συντήρησης: Week-end 5 mg/kg/d ή 4mg/kg/d 4 μέρες την εβδομάδα, 3 μέρες διακοπή (*Ioannides BJD 1997*)

## Σχήματα Συνδυαστικής ή Εναλλασσόμενης

Θεραπείας: CyA + Φωτοθεραπεία/ +Acitretin/  
**+MTX** : Έχει κινδύνους;! Ο συνδυασμός 3 mg/kg/d + MTX 7.5-15 mg/wk: ωφελιμότερος του κάθε παράγοντα χωριστά. Βοηθά στις Ρευματολογικές εκδηλώσεις και πιθανώς έχει συνεργιστική δράση (*BJD 1999, JDT 2011, Acta 1999*)

# CyA στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
  - **Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα**  
**(αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)**
- Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση
- Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

# Διάρκεια Χορήγησης της CyA ;

- Είναι γνωστή η **δοσο- και χρονο-εξαρτώμενη Νεφροτοξικότητα** του φαρμάκου. Γι αυτό και προτείνεται:
  - **Η Θεραπεία να μην υπερβαίνει το 1 (USA) έως 2 έτη (Ευρώπη)** (*Maza JEADV 2011, Rosmarin JAAD 2010*)
  - Ανά 20ήμερο **ρύθμιση της δόσης**, ανάλογα με τη μεταβολή της Κρεατινίνης (>30% αρχικής τιμής) ή/και της Αρτηριακής Πίεσης
  - Σε παρατεταμένη χορήγηση: **Ετήσιο GFR**
  - Η **real-life εμπειρία φαίνεται διαφορετική**



# ΣυΑ στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
- Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα  
(αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)
- **Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια  
χρήση ;**
- Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

# CyA. Πόσο ασφαλής είναι ;

- **Για σύντομο χρονικό διάστημα: Σχεδόν Απόλυτα**  
(Η GFR μειώνεται κατά 7% στο μήνα, ακόμη και με τις δόσεις 2.5 mg/kg/d)
- **Μετά 2,5 έτη συνεχούς θεραπείας υπάρχουν οργανικές νεφρικές αλλοιώσεις σ' όλους.**
  - ❑ Το 50% όσων παίρνουν CyA για 2.5 έτη, παρουσιάζουν υπέρταση και το 1/3 χρειάζεται αντιυπερτασική αγωγή
  - ❑ Ωστόσο, ***νέες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται λιγότερο συχνά στη φάση συντήρησης απ ό,τι στην αρχική θεραπεία*** (JAAD 1995)

## Προτάσεις για την ασφαλέστερη χρήση της CyA

- Προσοχή στους **υπερτασικούς/υπέρβαρους/ηλικιωμένους**
  - ✓ Αποφυγή συγχορήγησης **νεφροτοξικών** φαρμάκων.
- Μείωση CyA κατά 0.5-1 mg/kg/d ανά 14 ημέρες, όταν υπάρχει απόκλιση τιμών από τις αρχικές, (ακόμη και κατά 20%)
- ❑ ΠΡΟΣΟΧΗ: στην **Υπερτρίχωση, Υπερπλασία των ούλων, στον έλεγχο HBV, Ιστορικό Ca**
- ❑  $\frac{1}{4}$  διακόπτει το φάρμακο, εν μέρει λόγω μη επαρκούς εμπειρίας στη διαχείριση (JAAD 2013)

# CyA στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
- Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα (αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)
  - Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση ;
  - **Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών ;**
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

# Ψωρίαση και CyA στα παιδιά & Ηλικιωμένους

□ ΠΑΙΔΙΑ: Καλύτερη νεφρική κάθαρση και ανοχή (*JEADV 2006*). Αμφίσημα αποτελέσματα (*Arch Derm 2001*). Απουσία έγκρισης από FDA (*JAAD 2008*)

– Κύρια ένδειξη: σε περιόδους κρίσης

– Κύριο πρόβλημα: οι υποτροπές με τη μείωση

□ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ: Μόνο για σύντομο διάστημα, λόγω της μειωμένης νεφρ. απέκκρισης και των συννοσηροτήτων με την επακόλουθη φαρμακική αλληλεπίδραση (*Drugs Aging 2014*)

## Ψωρίαση & CyA στην εγκυμονούσα και θηλάζουσα

- Εγκυμοσύνη: Συστηματική αγωγή, σπάνια χρειάζεται. Η CyA ανήκει στην κατηγορία C.
  - Θεωρείται σχετικά ασφαλής επιλογή, με βάση τα δεδομένα από τις μεταμοσχεύσεις. (JAAD 2014)
  - Η προτιμότερη επιλογή σε γυναίκες αναπαραγωγ. ηλικίας και δεν κάνουν αντισύλληψη (JEADV 2011)
  
- Μετά τον Τοκετό: Τα **2/3 των γυναικών υποτροπιάζουν και χρειάζονται συστηματική αγωγή**. Η CyA εκκρίνεται με το γάλα και δεν ενδείκνυται

## CyA και Ψωρίαση, εκτός της ΧΚΠλάκ.

- Παλαμοπελματιαία: **2.5** mg/kg/d: Απάντησε το **89%** των ασθενών (*vs* 21% placebo) (*Arch Derm 1993*)
- Ερυθροδερμική: Με αρχική μέση δόση **4.2** mg/kg/d και γρήγορη μείωση (0.5 mg/kg ανά 2 εβδ), μόλις υποχωρήσει η νόσος (*Dermatology 1993*):
  - **67%** έχουν πλήρη λεύκανση
  - **Πρόσθετο 27%** σημαντική βελτίωση
  - Μόνο **12%** υποτροπιάζει στο έτος
- Γενικευμένη Φλυκταινώδης: ίσως μόνον αρχικά ως accelerator, ακολουθούμενο από Ρετινοειδή ως maintainer

# CyA και Ψωρίαση, εκτός της ΧΚΠλάκ.

- Αρθροπαθητική: στη δόση **2,5-3 mg/kg/d**, **6 μηνών** αγωγή μείωσε κατά **50%** τις αρθρ. εκδηλώσεις (οίδημα, πόνος, CRP..) (*Mahrle BJD 1996*)
  - Σε ανοικτή πολυκεντρική μελέτη, στους **6 μήνες** η **CyA >> συμπτ. αγωγής** (*Salvarani, J Rheum 2001*)
  - Σε RCT πολυκεντρική μελέτη, με προσθήκη **CyA στη MTX**: Ύφεση του οιδήματος αλλ' όχι του πόνου ή ποιότητας ζωής, στο έτος (*Fraser, Ann Rheum Dis 2005*)



# Αρθροπαθητική Ψωρίαση. Σύγκριση CyA-MTX

- **MTX**: 2 RCTs δεν έδειξαν σημαντική ύφεση στην ακτινολογική πρόοδο της νόσου στα 2 έτη (109 ασθ, 6 μήνες, *Kingsley Rheumatol 2012*). Ωστόσο, μελέτη παρατήρησης έδειξε κάποια βελτίωση
- **SZA>MTX=CyA** σε real-life δεδομένα (*Roussou EurJDerm 2017, BJD 2008*)
- **CyA μονοθεραπεία δραστική** κεντρικά και περιφερικά (Μελέτη Παρατήρησης, *GltalDem 2017*)
  - **Σημαντικός αριθμός δημοσιεύσεων εξατομικευμένης προσέγγισης με συνδυασμό φαρμάκων**

# CyA στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
- Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα (αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)
  - Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση ;
  - Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών ;
- **Ποιά η σχέση πρωτότυπου με τα γενόσημα ;**
- Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων

# Πρωτότυπο & Γενόσημο

## Βιοδιαθεσιμότητα και Ανταλλαξιμότητα

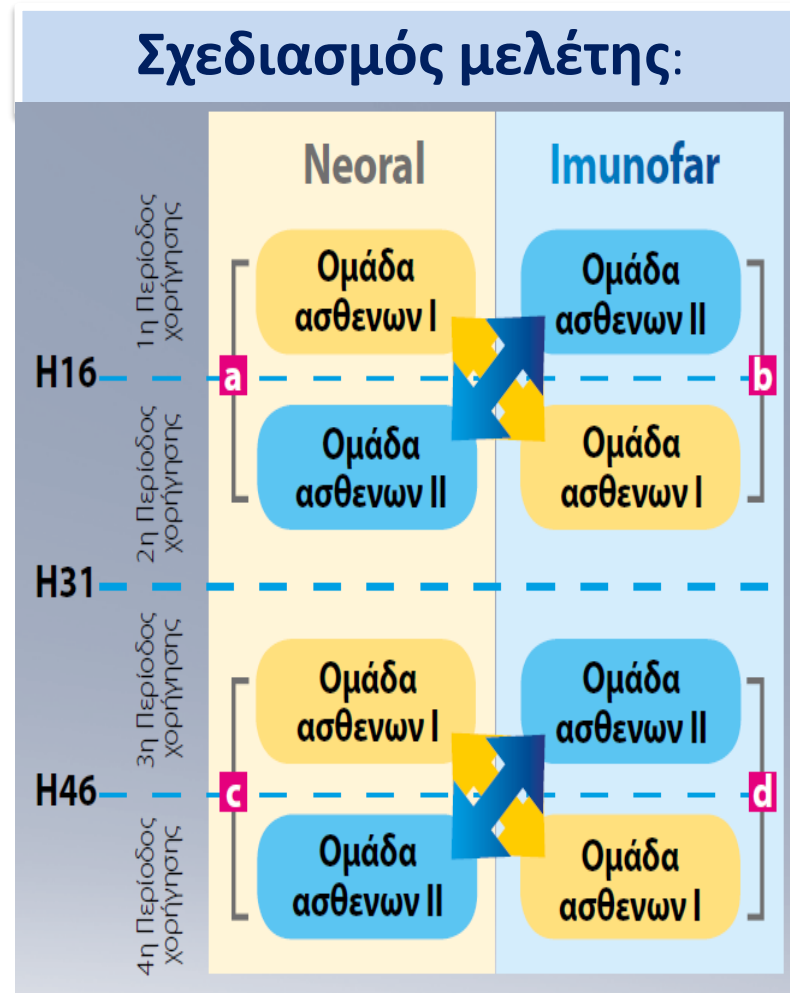
- **Ίδιας Βιοδιαθεσιμότητας και Ανταλλάξιμα**  
θεωρούνται δύο Φαρμακευτικά προϊόντα που  
δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά στο  
ρυθμό και έκταση απορρόφησης τους σε  
**Υγιείς Εθελοντές,**
- **έχοντας την CI μέσα στο εύρος 80-125%**  
**τόσο για την AUC όσο και για τη C<sub>max</sub>**  
*(FDA // Seiner Stat Med 1992)*

## Πρωτότυπο & Γενόσημο

### **Βιοδιαθεσιμότητα και Ανταλλαξιμότητα**

- **Neoral & Sigmatorin**: Βιοϊσοδύναμα στους νεφρομεταμοσχευμένους (*Wakeel, Transpl Proc, 2008*)
- **Neoral & Imunofar** : Βιοϊσοδύναμα με CI 90%, καλύπτοντας και τις αυστηρότερες απαιτήσεις του Καναδά (90-112%)
  - **Neoral & Imunofar** : **Βιοϊσοδύναμα και ανταλλάξιμα** στους καρδιομεταμοσχευμένους (*Manrique, J Bras Nefrol 2002*)

# Convertibility Study (Ανταλλαξιμότητα)



- Κλινικός, εργαστηριακός έλεγχος: ημέρα 1, 16, 31, 46 και 61.
- Μέτρηση επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα: 0, 1 και 3 ώρες μετά τη χορήγηση της αγωγής
- Υπολογισμός επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου, AUC.

# Convertibility Study

(Ανταλλαξιμότητα)



Mean %CV = 32

(MANRIQUE 2002)

Statistical evaluation of the calculated area-under-the-curve

AUC	Value of	p
a-b	0.889	NS
c-d	0.712	NS
a-d	0.862	NS
c-b	0.824	NS
a-c	0.846	NS
b-d	0.837	NS

## □ Συμπέρασμα:

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι Neoral & Imunofar δεν έδειξαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά και επιβεβαιώνουν τη δυνατότητα εναλλαγής

# CyA στη Ψ: Τα γνωρίζουμε όλα;

- Πώς δρά
- Ποιοί διαιτητικοί παράγοντες την επηρεάζουν
- Ποιό είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα (αρχική δόση/διάρκεια/συντήρηση)
  - Πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση ;
  - Ποιά η θέση της στις ειδικές ομάδες ασθενών ;
- Ποιά η σχέση πρωτότυπου με γενόσημα
  - **Ποιά η θέση της στην εποχή των Βιολογικών παραγόντων**

# CyA και Βιολογικοί Παράγοντες

➤ Σύμφωνα με τον **NPF**, η προτεινόμενη σειρά για την προσθήκη 2<sup>ου</sup> θεραπευτικού σχήματος στους ΒΠ, είναι κατά σειρά: **MTX, Ασιτρετ., Φωτοθεραπεία** (*Armstrong, JAMADermatol 2015,151:432*)

❑ Η CyA προτείνεται **μόνο για σύντομο χρονικό διάστημα**, κυρίως για την αντιμετώπιση των **εξάρσεων-κρίσεων της Ψωρίασης** (*JAMA 2015*)



# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ CyA & BT

Η CyA ως **“rescue”** κατά τη BT (*Colombo, Sc W J 2013*)

➤ **“overlap”** προς BT (*Chaidemenos, 10<sup>th</sup> EADV, Prague, 2009*)

➤ για τις κριτικής σημασίας **επιμένουσες βλάβες** κατά τη BT (*Vena, Eur J Infl 2012*)

➤ στον **έλεγχο της συνυπάρχουσας ΨΑ** (*Hainecke J Drugs Dermatol 2013*)

□ Ως γενική αρχή συγχορήγησης, προτείνεται η σύντομη χορήγηση δραστικών δόσεων CyA και προοδευτική μείωση με την είσοδο της BT (*Barak, Derm Ther 2015*)

# CyA & BT

- **CyA & ETN >> MTX & ETN** (7.5-15 mg/wk) (PASI 75: **63% vs 32%**) (*Atzeni, Ann Rheum Dis 2011*)
- **CyA+Adalimumab > CyA** (44 ασθ., 1 έτος) (*Karanikolas, J Rheumatol 2011*)
- **CyA** ως προσθήκη στην **Ustekinumab** για τον έλεγχο της **ΨΑ** (*Heinecke J Drugs Dermatol 2013*)  
.....
- Σ όλες τις περιπτώσεις, δεν υπήρχε επίπτωση στις λοιμώξεις ή κακοήθειες από το συνδυασμό. **ΑΣΦΑΛΗΣ η ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ αλλά για διαστήματα σύντομα (μέχρι ένα έτος;;)**

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (1)

- Από τα DMARDs, στη Ψωρίαση πρωτεύουσα θέση έχουν η **MTX** και κυρίως η **CyA**.
- Μολονότι δεν είναι πλήρως γνωστός ο τρόπος δράσης της CyA, παραμένει το **συσ. φάρμακο εκλογής, για θεραπείες μηνών-έτους**
- **¾ των ασθενών** με μέτρια έως σοβαρή Ψ και δόση 3 mg/kg/d, θα έχουν **PASI 75 στους 1-2 μήνες**, ενώ η μεγάλη πλειοψηφία θα έχει κλινική **βελτίωση στις πρώτες 2 εβδ.**

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (2)

- Η λήψη της CyA πριν τα γεύματα και η φτωχή θερμιδικά διατροφή, βοηθούν περισσότερο
  - Πρέπει **ν αποφεύγεται η χορήγηση πέραν των 2 ετών** – απαραίτητος ο ανά 2-3 μήνες έλεγχος της **Αρτ. Πίεσης & κρεατινίνης ορού**
  - Προτιμώμενη η **συνεχής χορήγηση με την ελάχιστη δραστική δόση**, από την κατά ώσεις
  - ✓ Για την επιτυχία της αγωγής, απαραίτητη η **συνεργασία του ασθενούς** (πρόωρη διακοπή στο ¼, λόγω απουσίας ορθής διαχείρισης)

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (3)

- ❑ Δυσκολότερη η διαχείριση στους ηλικιωμένους λόγω των συννοσηροτήτων και των άλλων φαρμάκων που λαμβάνουν
- ❑ Προτιμάται σε περιόδους κρίσης της Ψωρίασης στα παιδιά
- ❑ Πρώτη επιλογή στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν κάνουν αντισύλληψη

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (4)

- Η CyA δρα επιτυχώς στην **Ψ. παλαμών-πελμάτων, ερυθροδερμική και Φλυκταινώδη, κυρίως ως accelerator** ακολουθούμενη από maintainer (Ρετινοειδή, MTX)
- Στην **Αρθροπαθητική Ψ**, συνδυασμός φαρμάκων και εξατομίκευση των σχημάτων, φαίνεται να επικρατούν θεραπευτικά
- Είναι **ασφαλής η εναλλαγή του πρωτότυπου με τα γενόσημα**. Το imunofar φαίνεται ότι καλύπτει τις αυξημένες απαιτήσεις του ΟΦ Καναδά

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (5)

- ❑ Η CyA χρησιμοποιείται μαζί με τα Βιολογικά σαν θεραπεία «απόδρασης», «μετάβασης» σ αυτά, αντιμετώπισης βλαβών κριτικής σημασίας και Αρθροπαθητικής νόσου.
- Υπάρχει ασφάλεια στη συγχορήγηση επί ένα έτος
- ❑ Η επιθυμία των ασθενών με Ψ να είναι ΠΛΗΡΩΣ «λευκασμένοι», αυξάνει την ανάγκη συχνότερης προσφυγής στη CyA





**Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας...  
με πολύ Καλό και ξεκούραστο Καλοκαίρι**