



Ψωριασική αρθρίτιδα Από την Παθογένεση στη Θεραπεία

Γεώργιος Φραγκούλης

Ειδικευόμενος Ρευματολογίας, 417 NIMTS

Honorary research fellow, Institute of Infection, Immunity and Inflammation,
University of Glasgow

Conflict of interest

- Travelling grants: Janssen, UCB
- Honoraria: Janssen

Περίγραμμα ομιλίας

- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Παθογένεση
- Θεραπευτικές επιλογές
 - ◆ Γενικά
 - ◆ Με βάση τους παθογενετικούς μηχανισμούς στον ιστό στόχο
 - ◆ Με βάση τη συννοσηρότητα

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Επιδημιολογία

- ◆ Χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα
 - ✿ Προσβάλει
 - ✓ ~ 1-3% λευκής Καυκάσιας φυλής
 - ✓ 0.1-0.3% γηγενών Αμερικάνων & Afro-caribbeans
 - ✓ ~ 30% ασθενείς με ψωρίαση
 - ✿ Ψωρίαση συνήθως (~70%) προηγείται της αρθρίτιδας
 - ✿ 30-50 χρονών
 - ✿ ♀ = ♂

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Πρότυπα νόσου

- ➔ Ετερογενής νόσος
 - ◆ Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα
 - ◆ Προσβολή άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων
 - ◆ Περιφερική πολυαρθρίτιδα (rheumatoid-like)
 - ◆ Προσβολή αξονικού σκελετού (ιερολαγονίτιδα/σπονδυλίτιδα)
 - ◆ Πηρωτική - καταστροφική “Arthritis mutilans” αρθρίτιδα

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Κριτήρια Ταξινόμησης

➤ CASPAR criteria

- ◆ Φλεγμονώδης αρθρική νόσος (άρθρωση, σκελετός, ένθεση)
ΚΑΙ ≥ 3 points από τα παρακάτω
 - ✿ Ενεργός ψωρίαση (score 2)
 - ✓ Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης (score 1)
 - ✿ Δακτυλίτιδα (score 1)
 - ✿ Παρα-αρθρικός σχηματισμός νέου οστού (score 1)
 - ✿ Αρνητικός ρευματοειδής παράγοντας (score 1)
 - ✿ Προσβολή ονύχων (score 1)

Ψωριασική Αρθρίτιδα ...ή ψωριασική νόσος

➤ Ψωριασική νόσος

◆ Αρθρίτιδα

- ✿ Οστική καταστροφή και σχηματισμός

◆ Ψωρίαση

◆ Ενθεσίτιδα (35%)

◆ Δακτυλίτιδα (40-50%)

◆ Ονυχίαση (80%)



Ψωριασική Αρθρίτιδα

...ή ψωριασική νόσος

➤ Μεταβολική συνιστώσα

- ◆ Διαβήτης (11-20%)
- ◆ Παχυσαρκία (16-60%)
 - ◆ Σχέση με ανάπτυξη ΨΑ και χειρότερη πρόγνωση
- ◆ Υπέρταση/καρδιαγγειακή νόσος (28-47%/21-62%)
 - ◆ ↑ κίνδυνος καρδιαγγειακά νοσήματα
 - ✓ δεν εξηγείται από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου

➤ Προσβολή εντέρου

➤ Crohn (not for UC)

◆ Risk Ratio

- ◆ Vs Healthy: 2.96 (1.40 - 6.00)
- ◆ Vs Psoriasis 3.60 (1.83 - 7.10)

➤ Οφθαλμική νόσος

◆ Risk Ratio

- ◆ Vs Healthy: 3.35 (2.21 - 5.70)
- ◆ Vs Psoriasis 2.13 (1.40 - 3.24)

➤ Ψυχική νόσος

- ◆ Κατάθλιψη (9-27%)
- ◆ Άγχος (6-37%)

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Παθογένεση

- Γενετικοί παράγοντες
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
 - ◆ Μικροβίωμα
- Μηχανικό stress

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Παθογένεση

- Γενετικοί παραγόντες
 - ◆ HLA σχετιζόμενα γονίδια
 - ◆ Εκτός HLA – κυρίως στα μονοπάτια
 - ✿ IFN
 - ✿ TNF
 - ✿ IL-23/-17

Gene	PSO	PsA
HLA		
PSORS1	X	X
HLA-C*0704	X	
HLA-C*1203	X	
HLA-B27	X	X
HLA-B57	X	X
HLADQA1	X	
HLA-B13		X
HLA-B08		X
HLA-B37	X	
HLA-B38		X
HLA-B39		X
HLA-DRB1*04		X
IFN signalling		
ELMO1	X	
SOCS1	X	
RNF114	X	
IFIH1	X	
MDA5	X	
DDX58	X	
TYK2	X	X
IL-23/17 signalling		
IL-23A (p19)	X	X
IL-12B (p40)	X	X
IL-23R	X	X
TYK2	X	X
JAK2	X	
STAT3	X	X
TRAF3IP2	X	X
SOCS1	X	
ETS1	X	

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Παθογένεση

- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
 - ◆ Μικροβίωμα
 - ◆ Ενδείξεις απο ζωικά μοντέλα
- HLA-B27 Tg ποντικοί
 - ◆ Αυτόματη νόσο, IBD-like, ψωριασιόμορφο εξάνθημα, αρθρίτιδα και ιερολαγονίτιδα
 - ◆ Σημαντικά ηπιότερη σε συνθήκες ελεύθερες βακτηρίων
- Ψωριασική αρθρίτιδα σε σχέση με υγιείς
 - ◆ ↓ Akkermansia/Ruminococcus/Coprococcus

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Παθογένεση

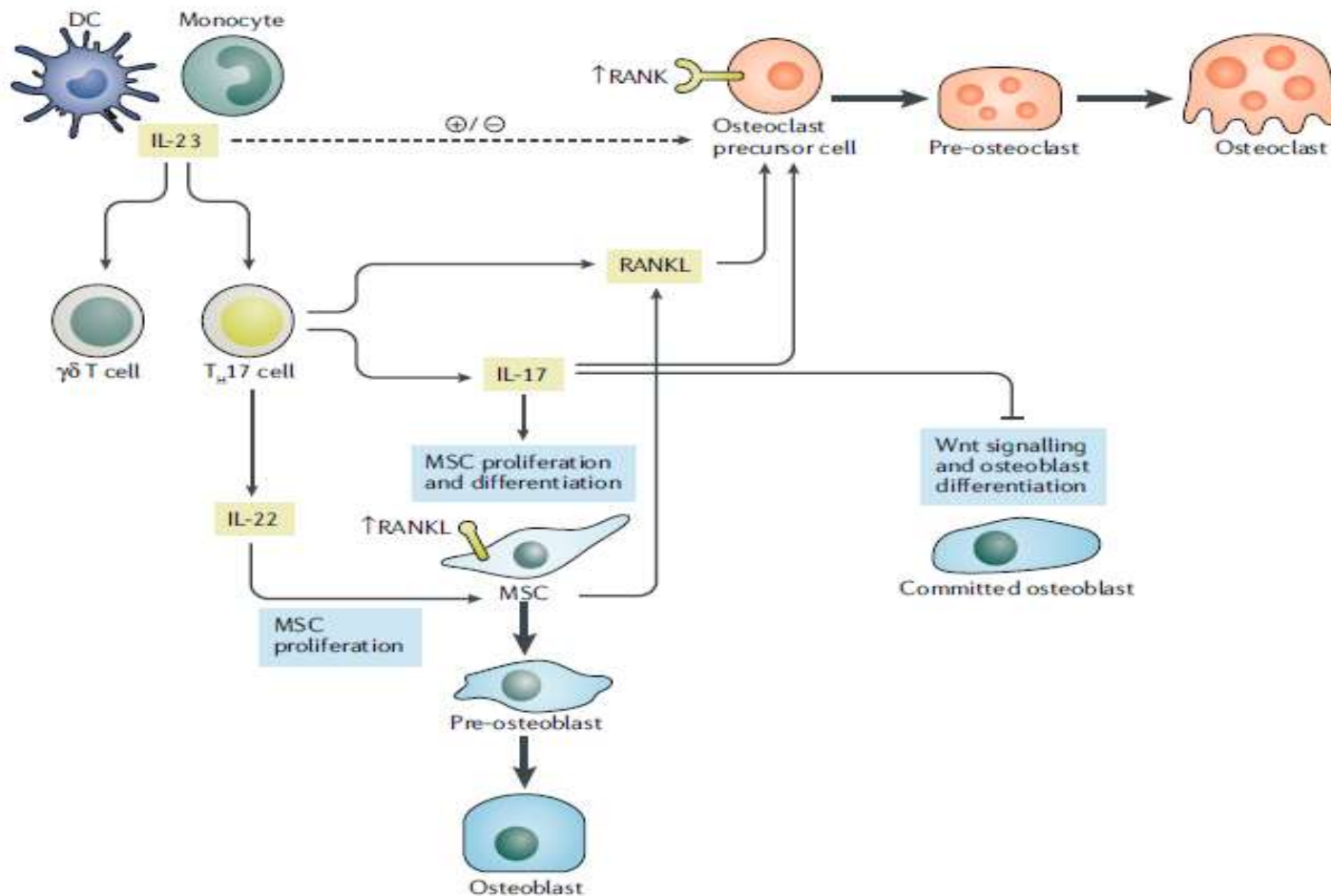
- Μηχανικό stress
 - ◆ Μελέτες ασθενών με ΨΑ
 - ✿ 9-25% προηγείται τραυματισμός
 - ✿ Αναλογία με φαινόμενο Koebner
 - ◆ Σε ασθενείς με ψωρίαση
 - ✿ Τραύμα σε άρθρωση ή οστό

Table 2 HR of incident psoriatic arthritis (PsA) by trauma exposure among patients with psoriasis

	Trauma exposure					
	Unexposed	All	Joint	Bone	Nerve	Skin
Cases of PsA, N	745	265	122	56	15	63
IR/10 000 person-years	22.0 (21.0 to 24.0)	30.0 (26.0 to 34.0)	35.0 (29.0 to 41.0)	28.0 (21.0 to 37.0)	30.0 (17.0 to 49.0)	23.0 (17.0 to 29.0)
HR (95% CI)	1.00 (reference)	1.34 (1.15 to 1.56)	1.53 (1.22 to 1.92)	1.45 (1.05 to 2.01)	1.71 (0.89 to 3.28)	0.93 (0.69 to 1.26)
Multivariate HR (95% CI)*	1.00 (reference)	1.32 (1.13 to 1.54)	1.50 (1.19 to 1.90)	1.46 (1.04 to 2.04)	1.66 (0.84 to 3.29)	0.91 (0.67 to 1.23)

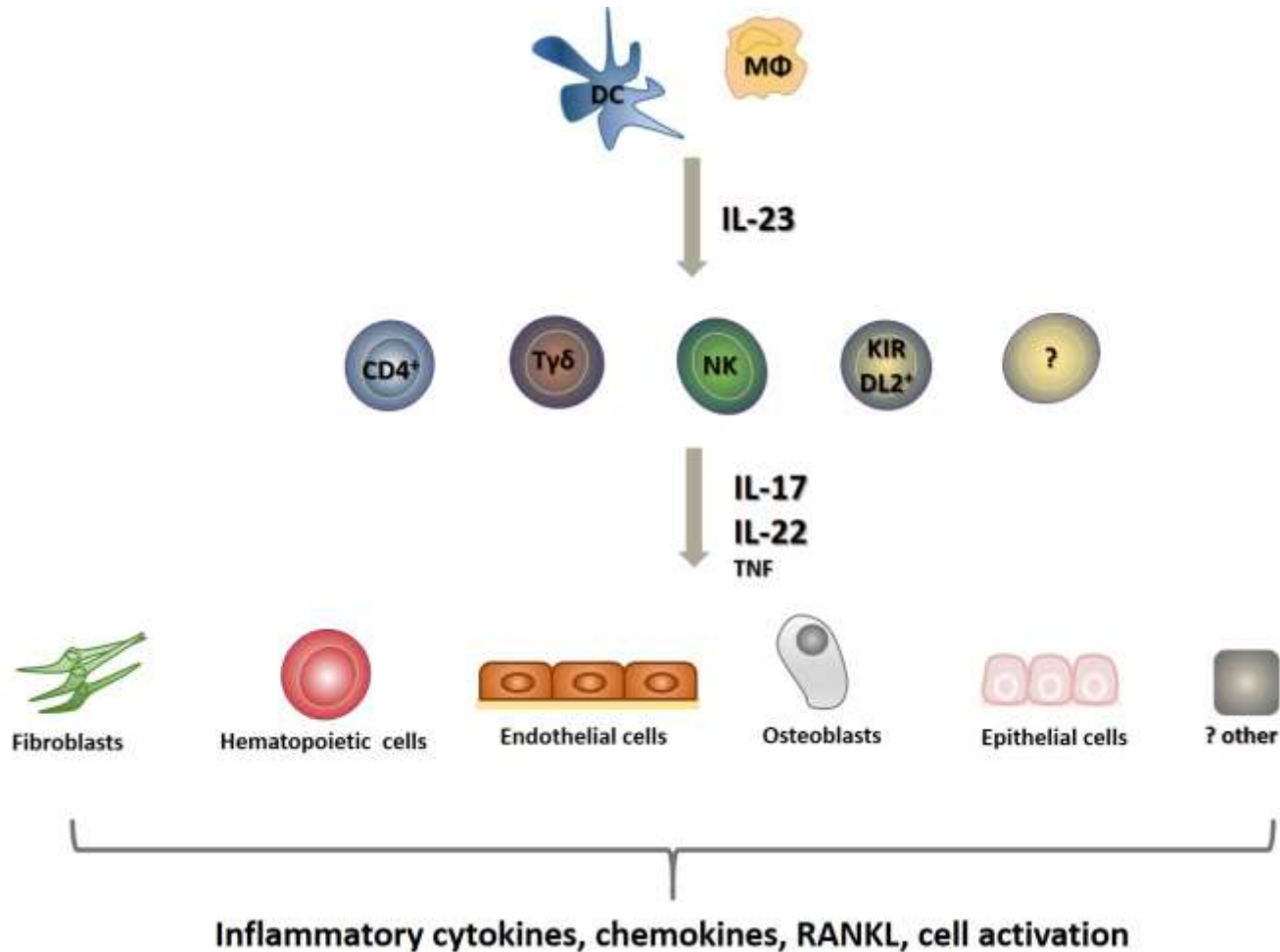
Ψωριασική Αρθρίτιδα

Παθογένεση



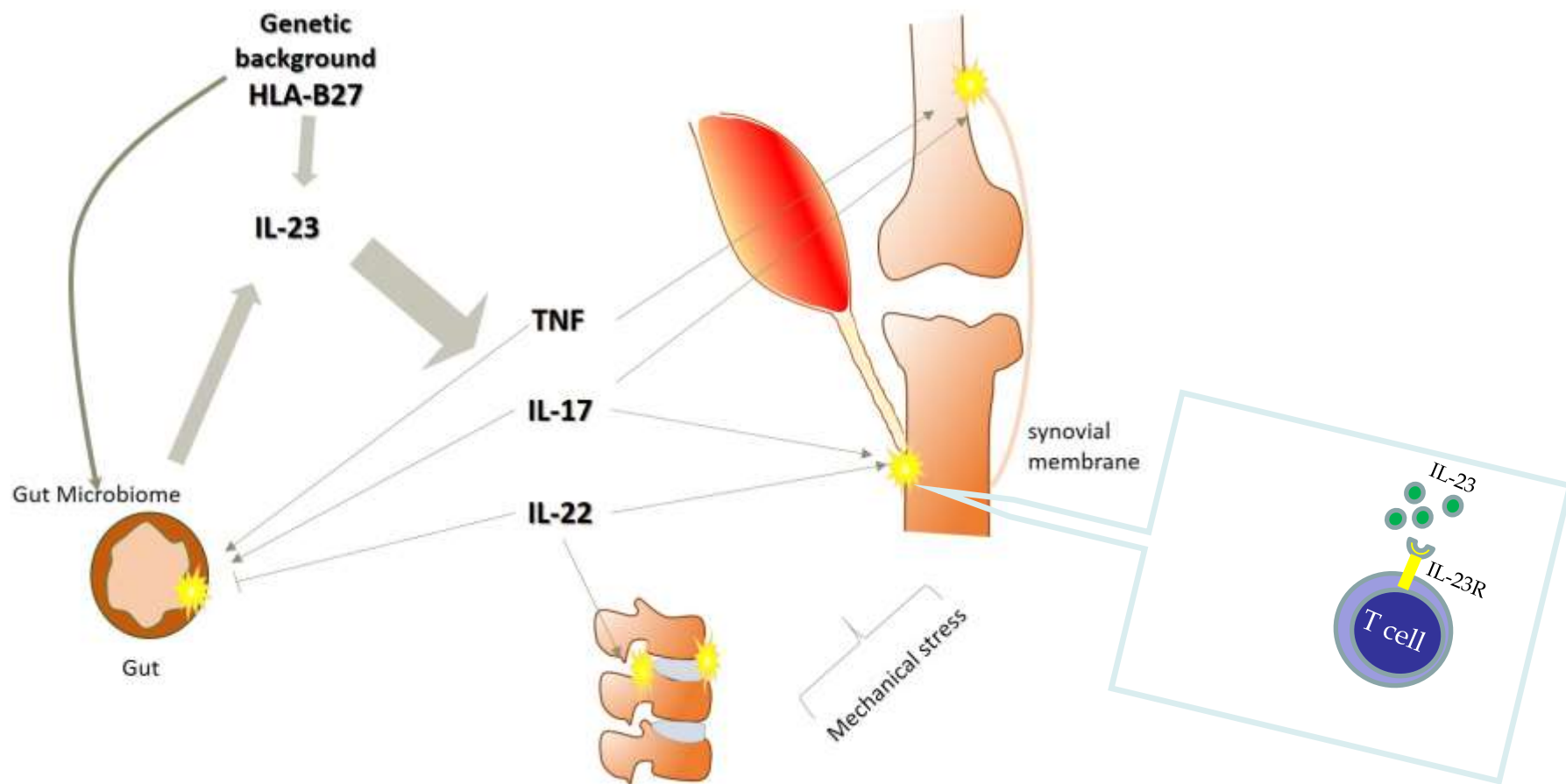
Anti-23/-12, Anti-IL-17

Πως λειτουργεί?



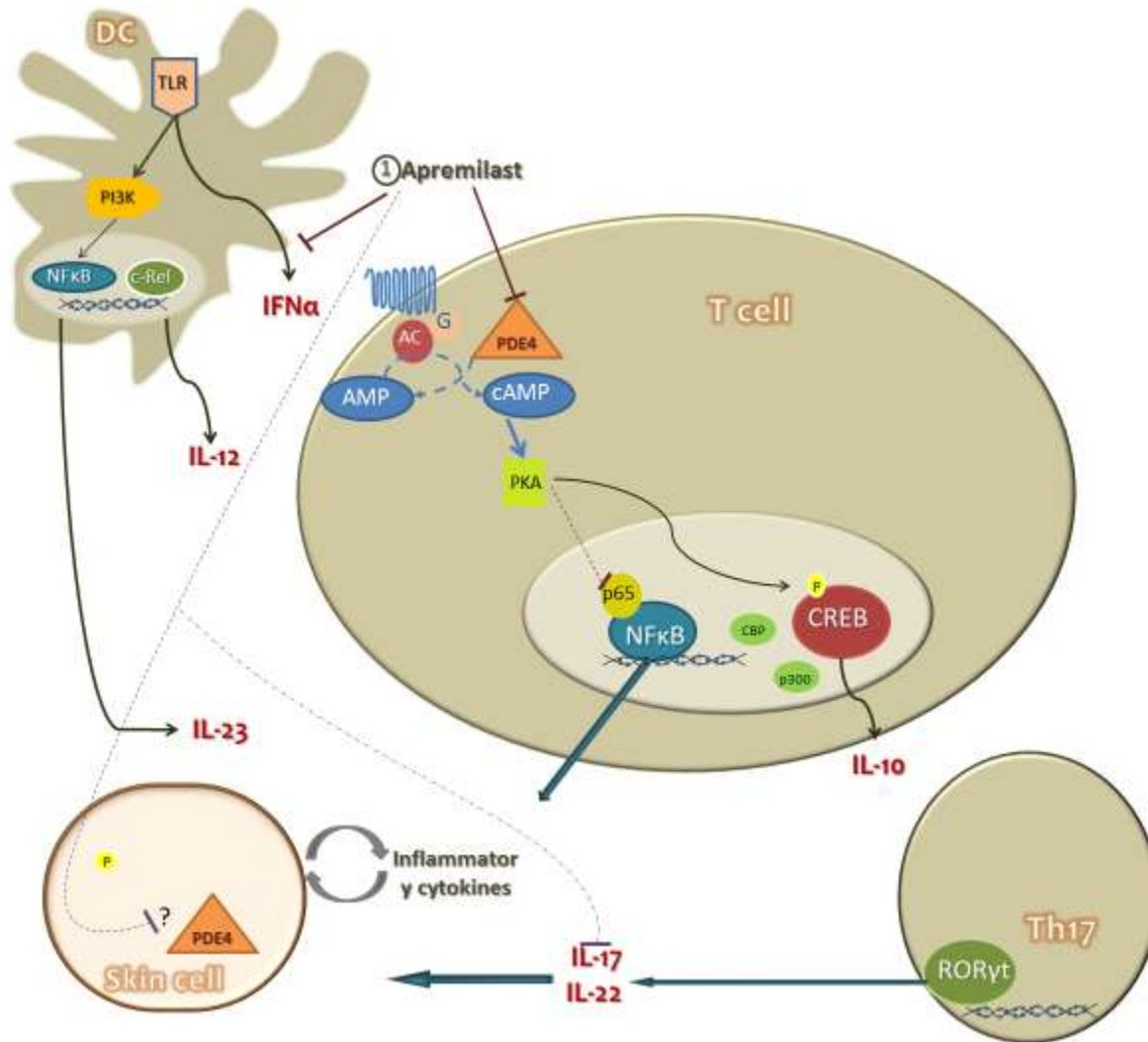
Ψωριασική Αρθρίτιδα

Παθογένεση



Apremilast

Πώς δουλεύει?



Ψωριασική Αρθρίτιδα

Θεραπευτικές επιλογές

- ΜΣΑΦ
- Στεροειδή
- Conventional DMARDs
 - ◆ Methotrexate, Leflunomide, Sulfasalazine, Cyclosporin
- Targeted synthetic DMARD
 - ◆ Apremilast (PDE4 inhibitor)
- Βιολογικά DMARDs (“Biologics”)

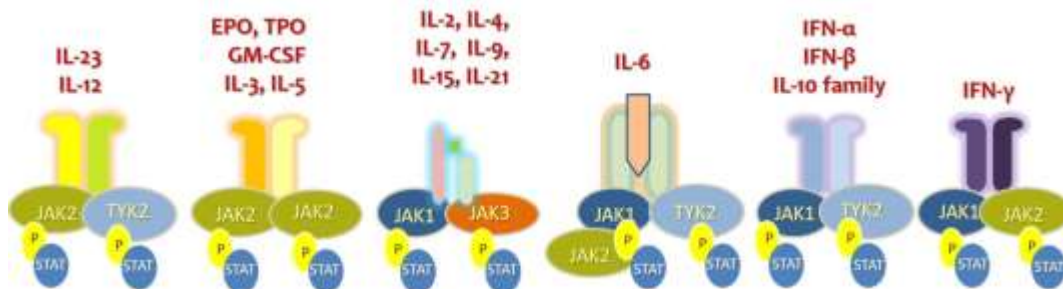
Ψωριασική αρθρίτιδα

Βιολογικά DMARDs

Target	Generic name (trade name, where relevant)	Type of monoclonal antibody	Route
TNF	Adalimumab (Humira®)	Fully human, IgG1κ	SC
TNF	Golimumab (Simponi®)	Fully human, IgG1κ	SC
TNF	Certolizumab (Cimzia®)	Humanized (mouse) Pegylated fab fragment	SC
TNF	Infliximab (Remicade®, Inflectra®)	Chimeric	IV
TNF	Etanercept (Enbrel®)	Fusion protein (TNFR + Fc human IgG1)	SC
p40 subunit of IL-23 and IL-12	Ustekinumab (Stelara®)	Fully human, IgG1κ	SC
IL-17A	Secukinumab (Cosentyx®)	Fully human, IgG1κ	SC
	Ixekizumab (Taltz®)	Fully human, IgG4	SC

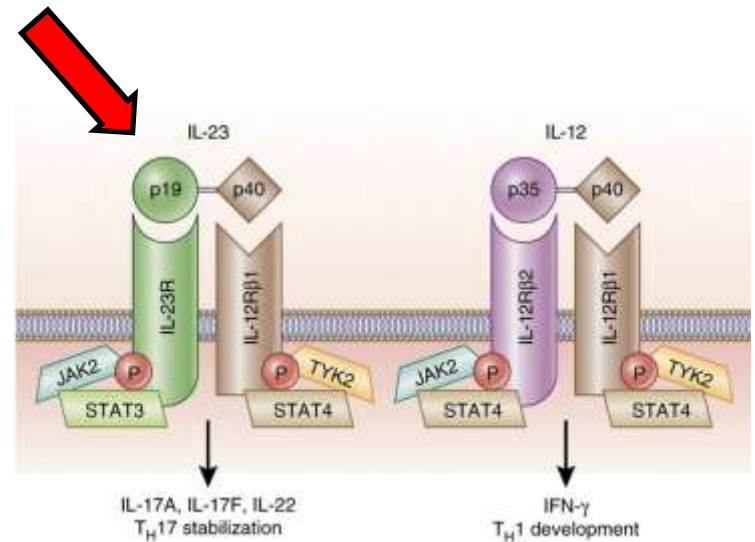
Θεραπεία

Νέες Θεραπείες



JAK inhibitors

Tofacitinib (JAK3/1>2)
Baricitinib (JAK1/2)
Filgotinib (JAK1)
Upadacitinib (JAK1)
Others



Έναντι p19 υπομονάδας IL-23

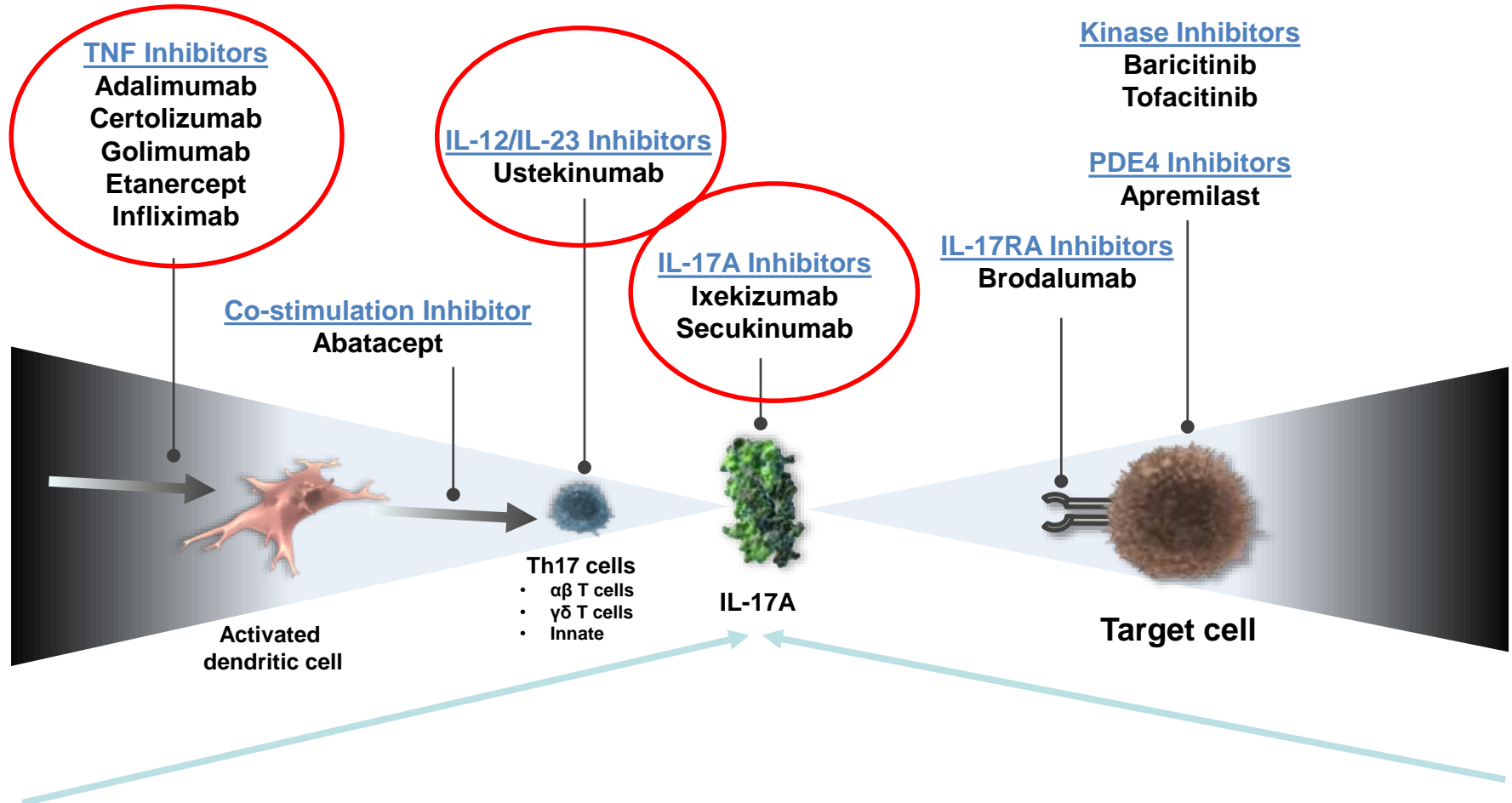
Risankizumab
Guselkumab
Tildrakizumab

Θεραπεία cDMARDS

Φάρμακο	No. RCTs/ No. Patients	Κύρια αποτελέσματα
Methotrexate	3 / 93	Αρθρώσεις/Δέρμα: μέτρια αποτελεσματικότητα Ακτινολογικά, ενθεσίτιδα, Δακτυλίτιδα: έλλειψη δεδομένων
Sulfasalazine	7 / 666	Αρθρώσεις: μέτρια αποτελεσματικότητα Δέρμα: όχι αποτελεσματικότητα Ακτινολογικά, ενθεσίτιδα, Δακτυλίτιδα: έλλειψη δεδομένων
Leflunomide	1 / 190	Αρθρώσεις/Δέρμα: μέτρια αποτελεσματικότητα Ακτινολογικά, ενθεσίτιδα, Δακτυλίτιδα: έλλειψη δεδομένων
Cyclosporine	3 / 206	Αρθρώσεις/Δέρμα: μέτρια αποτελεσματικότητα Ακτινολογικά, ενθεσίτιδα, Δακτυλίτιδα: έλλειψη δεδομένων

Θεραπεία

tsDMARDs & Biologics



Θεραπεία

Biologics

Molecule	PASI 75 (at week 24)	ACR 20 (at week 24)
Infliximab ²³ (5 mg/kg at weeks 0, 2, 6, 14, and 22)	60% (1%)	54% (16%)
Etanercept ²⁶ (25 mg twice weekly)	23% (3%)	59%* (15%*)
Adalimumab ²⁹ (40 mg every 2 weeks)	59% (1%)	57% (15%)
Golimumab ³² (50 mg every 4 weeks)	56% (1%)	52% (12%)
Certolizumab pegol ³⁴ (400 mg at weeks 0 and 2 and then 200 mg every 4 weeks)	62% (15%)	64% (24%)
Ustekinumab ³⁶ (45 mg at weeks 0 and 4 and then every 12 weeks)	57% (11%)	42% (23%)
Secukinumab ⁴⁰ (150 mg at weeks 0, 1, 2, 3, and 4 and then every 4 weeks)	48% (16%)	51% (15%)

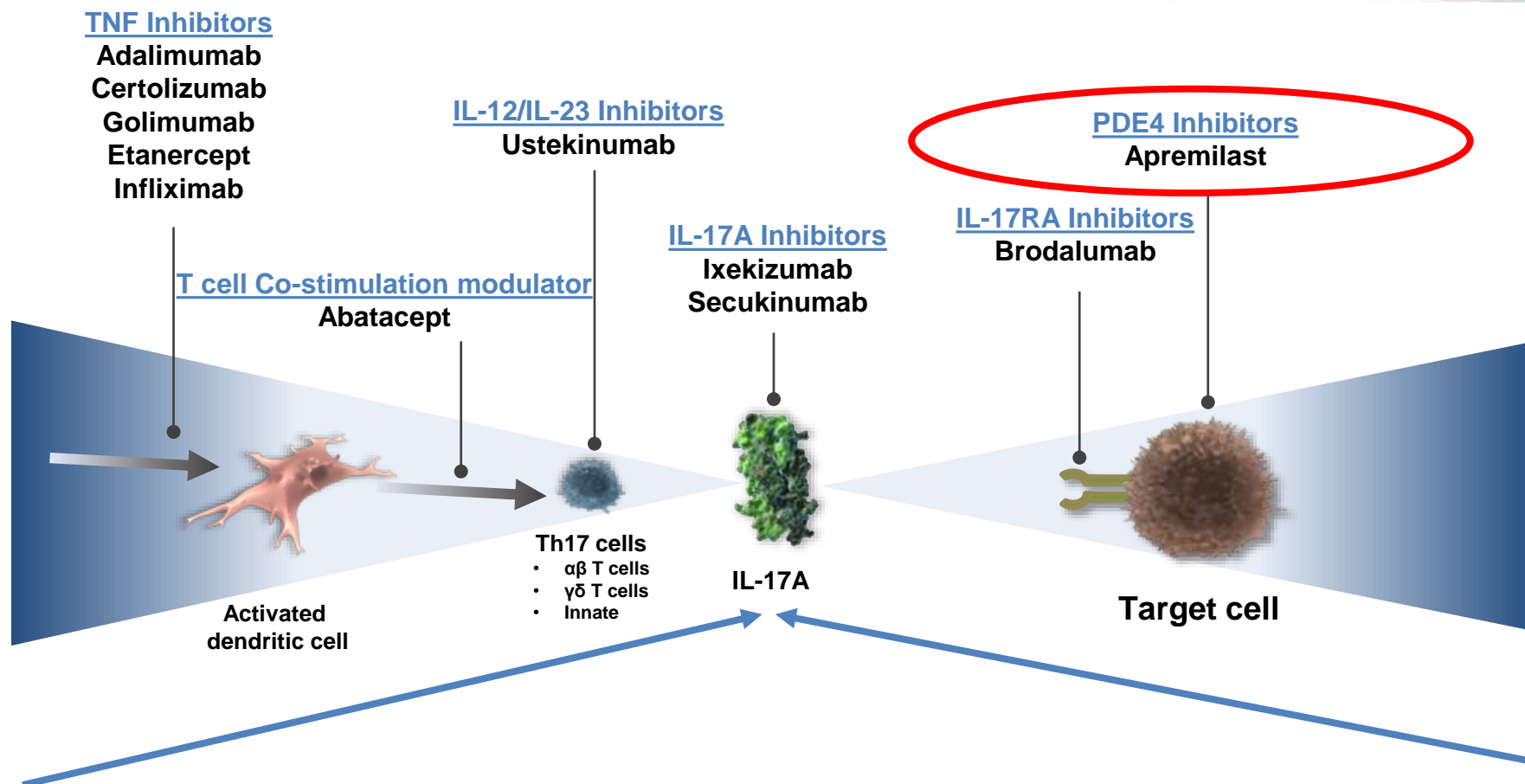
Θεραπεία

Anti-IL-17

- SPIRIT – 1
 - ◆ Phase III trial
 - ◆ Ixekizumab Vs Adalimumab Vs Placebo

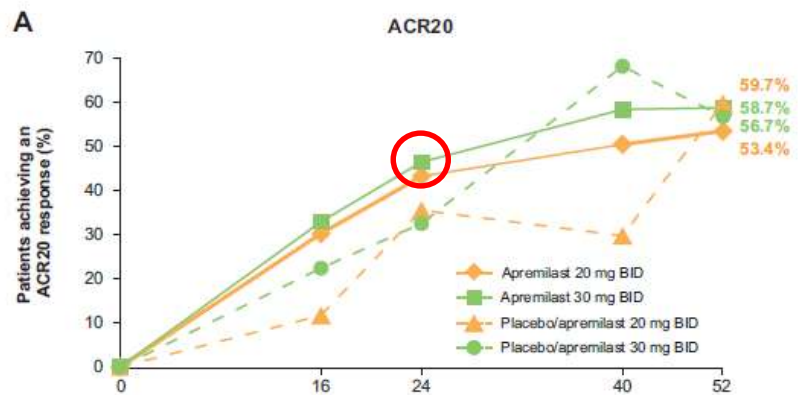
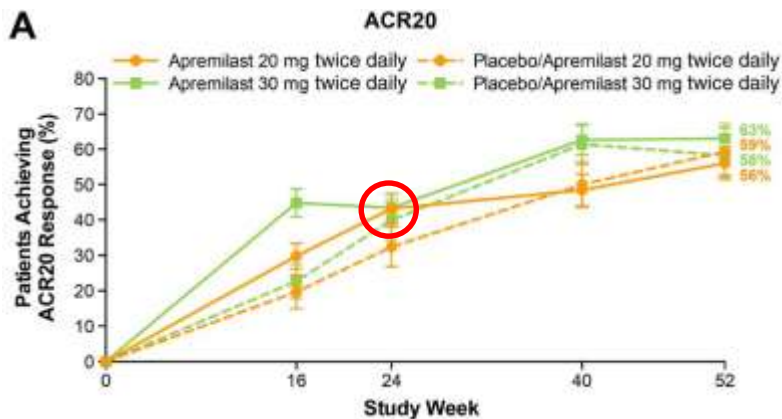
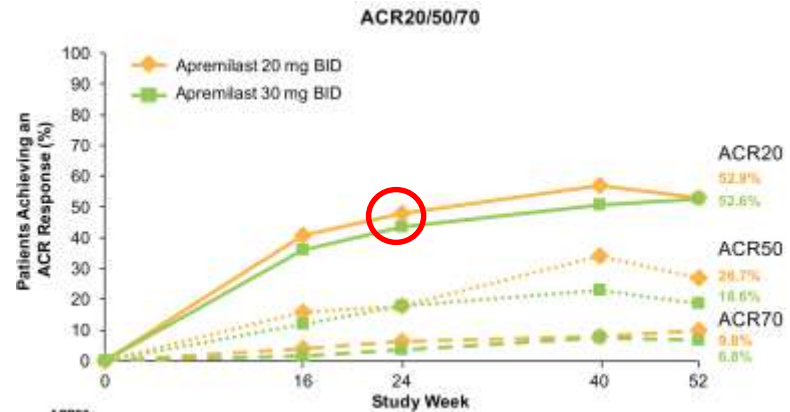
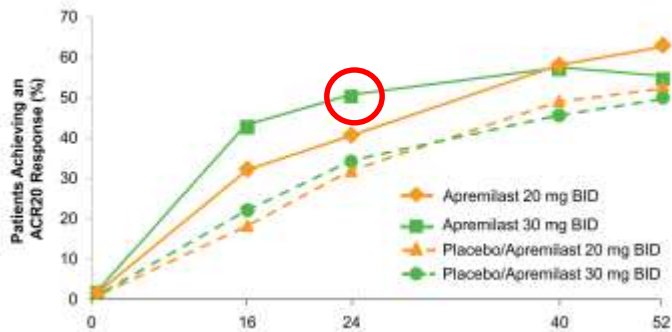
Study	Intervention	ACR20	ACR50	ACR70	PASI75
SPIRIT-PI ²⁵	IXE	IXEQ2W 62.1%*	IXEQ2W 46.6%*	IXEQ2W 34%*	IXEQ2W 79.7%*
	ADA (active reference)	IXEQ4W 57.9%*	IXEQ4W 40.2%*	IXEQ4W 23.4%*	IXEQ4W 71.2%*
		ADA 57.4%*	ADA 38.6%*	ADA 25.7%*	ADA 54.4%*
		PBO 30.2%	PBO 15.1%	PBO 5.7%	PBO 10.4%

Θεραπεία tsDMARDs & Biologics



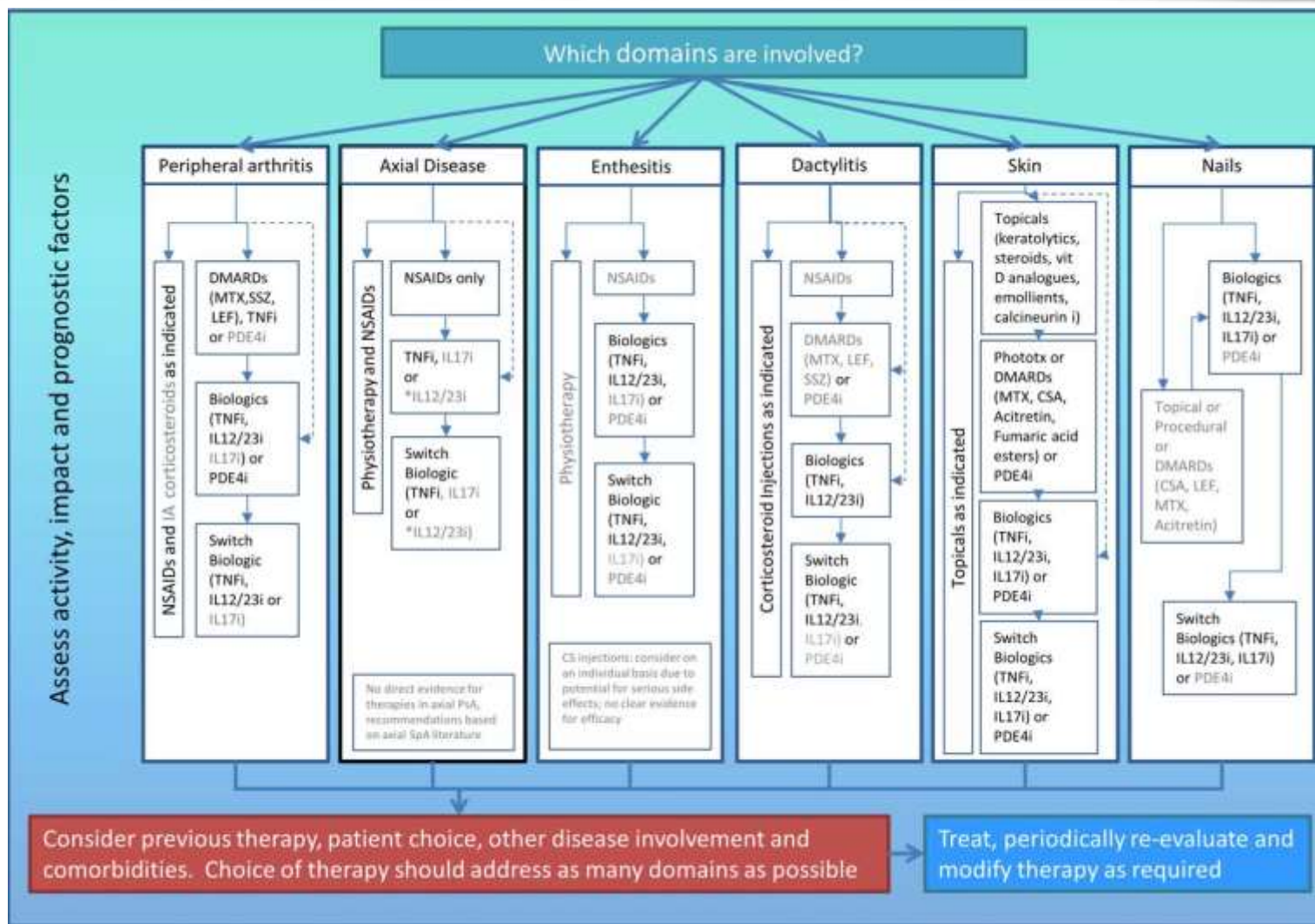
Θεραπεία

Apramilast (PALACE 1-4)



Ψωριασική Αρθρίτιδα

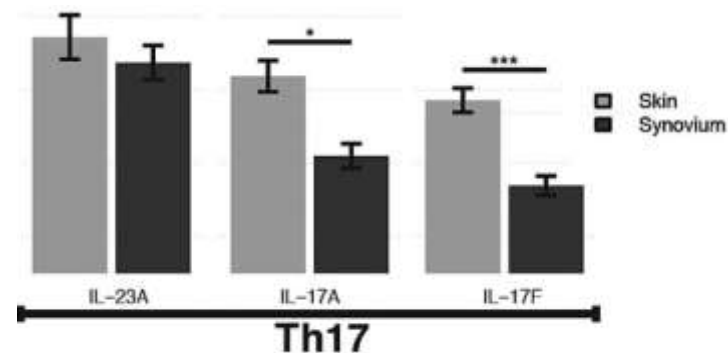
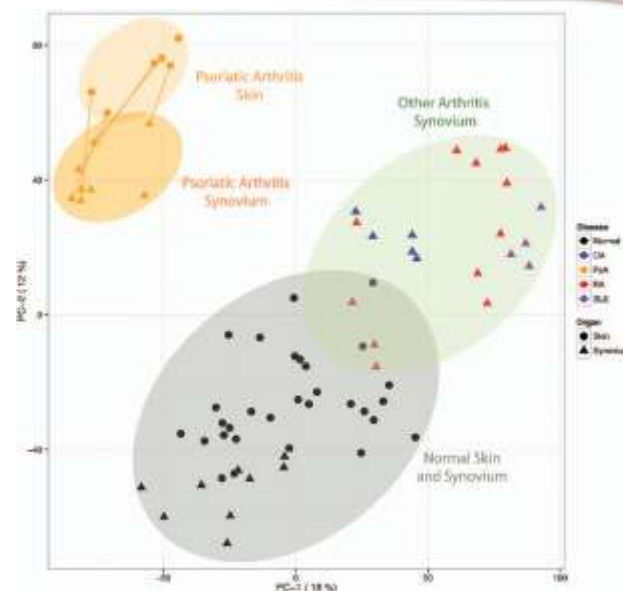
συστάσεις GRAPPA



Ψωριασική Αρθρίτιδα

Αρθρικός υμένας Vs Δέρμα

- Δύσκολη μελέτη της ιστοπαθολογίας
- Ομοιότητες και διαφορές με το δέρμα
 - ◆ TNF pathway, VEGF, TGF- β 1 and IL-6
 - ✿ Περισσότερο ενεργοποιημένα στον υμένα
 - ◆ IL-23/-17 άξονας
 - ✿ Περισσότερο ενεργοποιημένα στο δέρμα



Θεραπεία

not one size fits all

➤ Δέρμα

- ◆ Anti-IL-23/ -17 class > anti-TNF in PASI75 (network meta-analysis)

- ◆ head-to-head στην ψωρίαση

- ✓ Ustekinumab, Ixekizumab >> Etanercept
- ✓ Guselkumab > Adalimumab
- ✓ Tildrakizumab > Etanercept
- ✓ Risankizumab > Ustekinumab
- ✓ Secukinumab > Ustekinumab

➤ Αρθρώσεις

- ◆ Αντικρουόμενα αποτελέσματα

- ◆ Χωρίς σαφή υπεροχή

Gordon K et al Lancet 2018

Reich K et al Lancet 2017

Lin VW et al Arch Derm 2012

Griffiths CE et al NEJM 2010

Griffiths CE et al Lancet 2015

Blauvelt et al J Am Acad Dermatol 2017

Paul J et al Blauvelt et al J Am Acad Dermatol 2018

Strand V et al Rheumatol Ther 2017

Nash P et al Rheumatol Ther 2018

McInnes IB et al J Comp Eff Res

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Αξονικός σκελετός

- cDMARDs
 - ◆ Οχι αποτελεσματικά για αξονικό σκελετό
- Μελέτες σχεδιασμένες για προσβολή αξονικού σκελετού στην ΨΑ
 - ◆ Αναμένονται
- Ποιός βιολογικός
 - ◆ Anti-TNF
 - ✿ Πρώτη επιλογή ??
 - ◆ Secukinumab (anti-IL-17)
 - ✿ Καλά αποτελέσματα
 - ✿ Έγκριση για ΑΣ

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Αξονικός σκελετός

- anti-IL-17 works but not anti-IL-23 ??
- Ustekinumab
 - ◆ Καλά αποτελέσματα σε μικρές open-label μελέτες
 - ◆ phase III trials σε ΑΣ & non-radiographic axSpA
 - ✿ Όχι επίτευξη των κύριων σημείων αποτελεσματικότητας
- Risankizumab
 - ◆ Όχι καλά κλινικά & ακτινολογικά αποτελέσματα σε ΑΣ

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Αξονικός σκελετός

- ➔ anti-IL-17 works but not anti-IL-23 ??
 - ◆ Στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΑΣ
 - ✿ ↑ αριθμός γδ T cells παράγουν IL-17 & εκφράζουν IL-23R
 - ◆ ↑ IL-23 facet ΑΣ αλλά
 - ◆ IL-17 cells: CD15+ PMNs
 - ◆ Πιθανή IL-17 παραγωγή ανεξάρτητη από IL-23

Ψωριασική Αρθρίτιδα

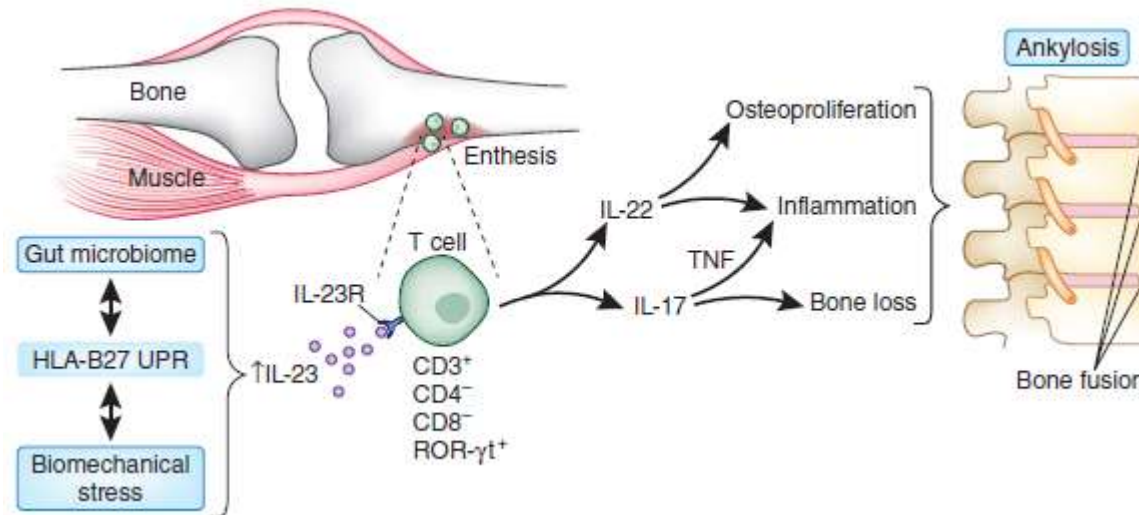
Ενθεσίτιδα

- ◆ Γιατί η ΨΑ έχει ενθεσίτιδα
 - ✿ Μικρότερη αντοχή στο μηχανικό stress? (αναλογία με Koebner)
- ◆ Μηχανικό stress
 - ✿ Πιο συχνή στα κάτω άκρα
 - ✿ Unloaded mice: less enthesitis

Ψωριασική Αρθρίτιδα

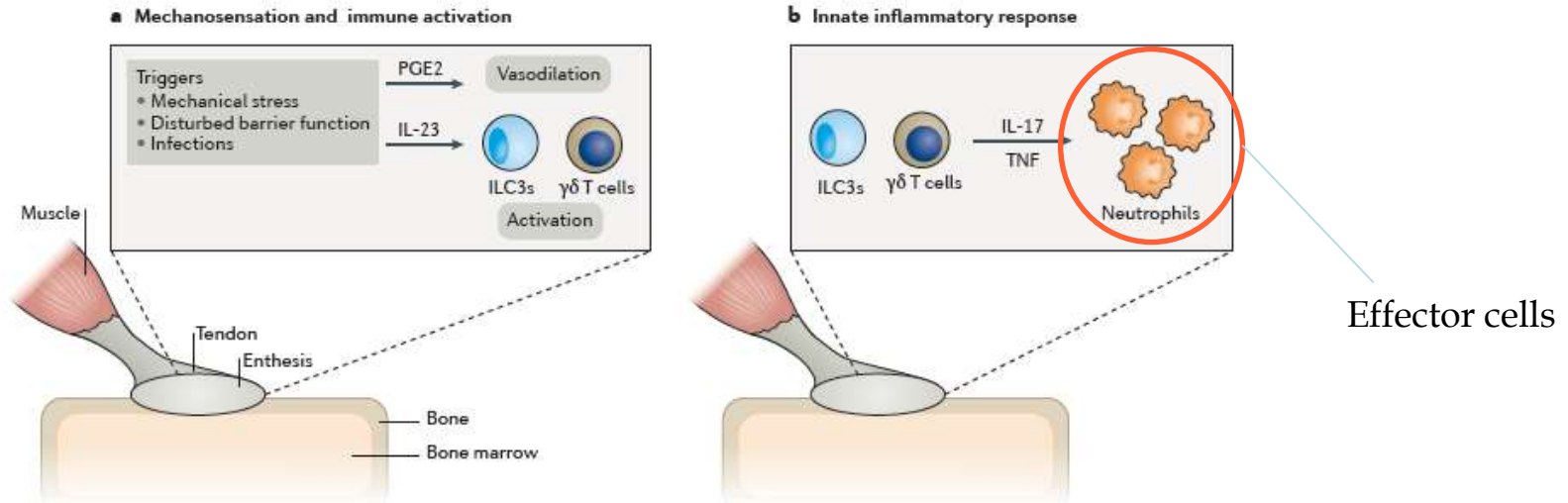
Ενθεσίτιδα

- Enthesis organ “synovio-entheseal concept”
 - ◆ θύλακες, έλυτρα τενόντων, Ινώδη στοιχεία, fat pads, περιτονίες
- Όλα μπορεί να ξεκινάνε από την ένθεση??



Ψωριασική Αρθρίτιδα

Ενθεσίτιδα

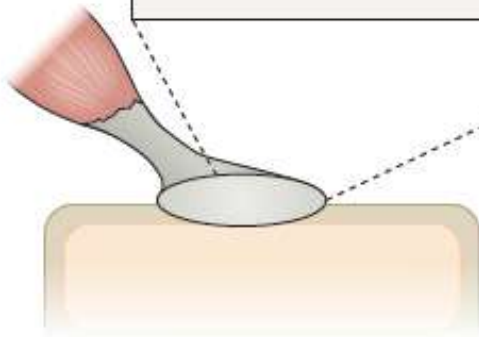
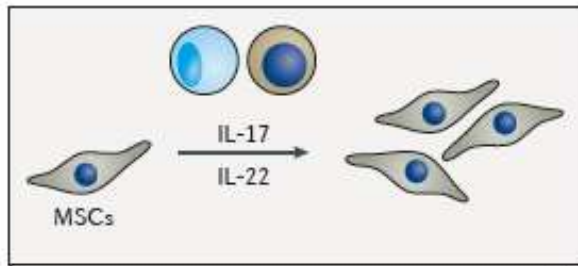


- PGE2
 - ◆ Ανταπόκριση στο μηχανικό stress
 - ◆ Μεσεγχυματικά κύτταρα - έκφραση *cox2*
 - ◆ Επάγει παραγωγή IL-17

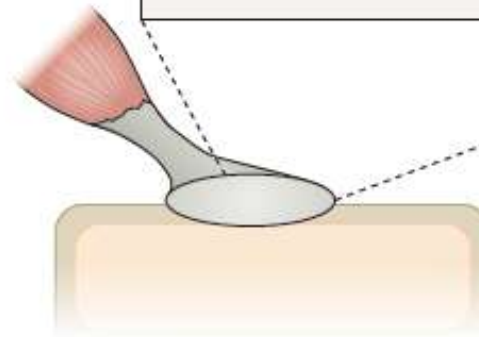
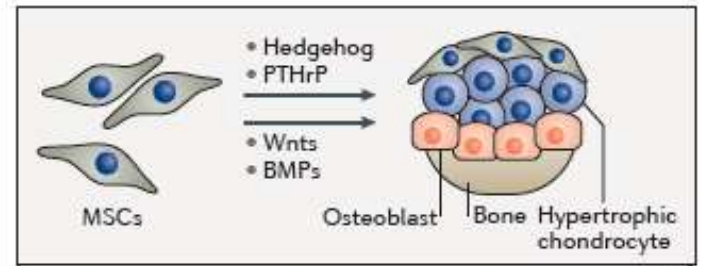
Ψωριασική Αρθρίτιδα

Ενθεσίτιδα

c Mesenchymal proliferation



d New bone formation



Ενθεσίτιδα

Θεραπεία

➤ NSAIDs

- ◆ Μπορεί να είναι αποτελεσματικά (> αρθρίτιδα)

- ✿ PGE2

- ◆ DMARDs

- ✿ Περιορισμένα δεδομένα

- ✿ SSA: μη αποτελεσματική

- ✿ MTX: ενδεχομένως

- ◆ Apremilast

- ✿ αναστέλει

- ✓ IL-17A, IL-23 and TNF

- ✓ Μετανάστευση PMN

➤ Βιολογικά

- ◆ Anti-TNF

- ✿ Αποτελεσματικοί

- ◆ Anti-IL-23/ Anti-IL-17

- ✿ Αποτελεσματικοί

- ✿ Ustekinumab > anti-TNF (ECLIPSA)

Orbai AM A et al J Rheum 2014

Rose S et al J Rheum 2014

Schafer P et al Cell Sign 2014

Sakkas LI et al Semin Arthr Rheum 2013

Araujo EJ Semin Arthr Rheum 2018

Δακτυλίτιδα

Θεραπεία

➤ Δακτυλίτιδα

◆ Στενή σχέση με ενθεσίτιδα

- ✿ MRI: 75% των ασθενών: τενοντοελυτρίτιδα καμπήρων

➤ Βιολογικοί παράγοντες

◆ Ακόμα και σε cDMARDS-ναΐνε ασθενείς

◆ Apremilast: όχι απολύτως ικανοποιητικά αποτελέσματα

◆ Ποιός βιολογικός?

- ✿ Δεν φαίνεται να υπερέχει κάποιος

- ✿ Δύσκολη σύγκριση μεταξύ μελετών

- ✓ Δεν υπάρχουν μελέτες ειδικά σχεδιασμένες για αυτό

Orbai AM A et al J Rheum 2014

Rose S et al J Rheum 2014

Tan AL Ann rheum Dis 2015

Gladman D et al RMDOpen 2018

Θεραπεία

Ασφάλεια & Συνοσηρότητες

➤ N Crohn

◆ Καλά αποτελέσματα

- ✿ Infliximab
- ✿ Adalimumab
- ✿ Ustekinumab
- ✿ Certolizumab
- ✿ Risankizumab (phase II)

◆ Με προσοχή

- ✿ Anti-IL-17
- ✿ Etanercept

➤ Uveitis

◆ Καλά αποτελέσματα

- ✿ Infliximab
- ✿ Adalimumab
- ✿ Certolizumab

◆ ↓ αποτελεσματικότητα

- ✿ Secukinumab
- ✿ Etanercept

◆ Όχι επαρκή δεδομένα

- ✿ Ustekinumab
- ✿ JAK-inhibitors
- ✿ Golimumab
- ✿ Ixekizumab

Θεραπεία

Ασφάλεια & Συνοσηρότητες

- Αντι-IL-17 & Φλεγμονώδη νόσο του εντέρου
 - ◆ Αρνητικά αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες σε Crohn
 - ◆ Παθογενετικοί μηχανισμοί
 - ✿ Ανάπτυξη Candida (IL-17 προστασία από μύκητες)
 - ✿ Διαταραχή στη χωροθέτηση της Occludin (tight junction protein)
 - ✿ IL-23 blockade: διατήρηση των «βασικών» επιπέδων της IL-17
 - ✓ Παραγωγή IL-17 χωρίς μεσολάβηση IL-23
 - ◆ Εμφάνιση νέων περιπτώσεων??

Doedhar et al Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10)

Fobelo Lozano MI J Crohns Colitis 2018

Heuber W et al Gut 2012

Gaffen SL et al Nat Rev Immun 2012

Colombeel JF et al 2013

Whibley N et al Immunity 2015

Θεραπεία

Apramilast / μεταβολική νόσος

➤ Apramilast

◆ Απώλεια βάρους

- ✿ Σε 20% > 5% Σ.Β
- ✿ Όχι συσχέτιση με ενοχλήματα γαστρεντερικού

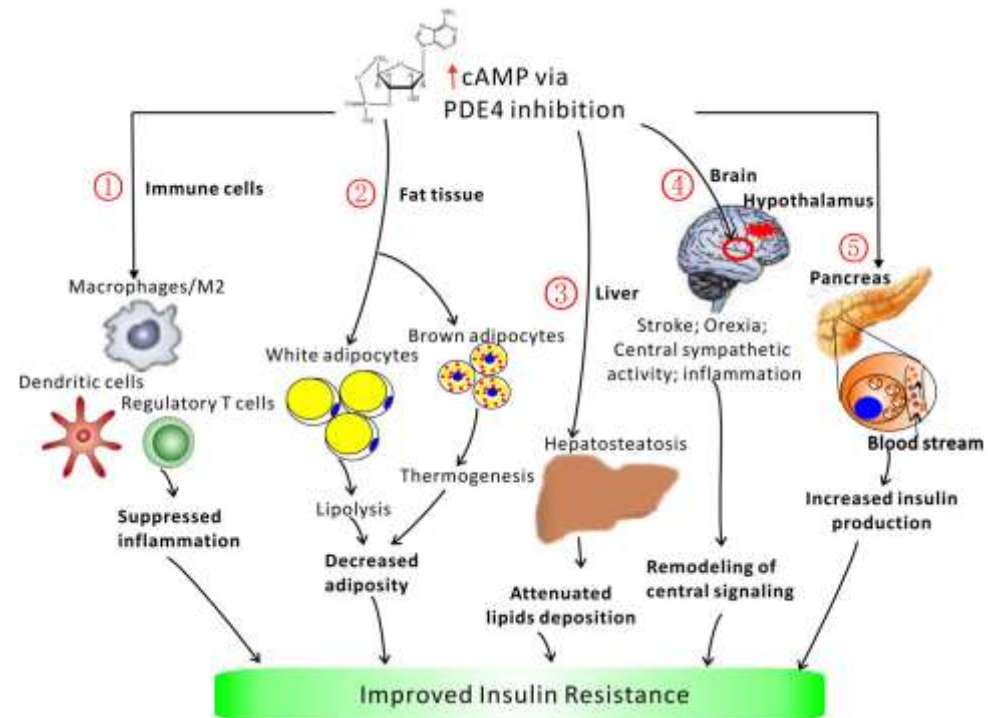
◆ Λιπόλυση

◆ Στεατοηπατίτιδα

◆ Μεταβολισμό γλυκόζης





◆ IMAPA study

- ✿ Καρδιομεταβολικό & λιπιδαιμικό προφίλ
- ✿ Κατανομή λιπιδίων



Take home messages/Ερωτήσεις

- ➔ Θεραπεία ανάλογα με
 - ◆ Προεξάρχουσα εκδήλωση
 - ✿ Περαιτέρω κατηγοριοποίηση της ΨΑ?
 - ◆ Συννοσηρότητες
- ➔ Ψωριασική αρθρίτιδα/ψωρίαση: ίδια νόσος?
 - ◆ Αναμένουμε παρόμοια αποτελέσματα?

Skin		IL-17, IL-23p19 IL-12/23p40, TNF
Joint		TNF, IL-17, IL-23p19, IL-12/23p40
Axial Skeleton		IL-17, TNF
Enthesis		IL-17, IL-12/23p40 TNF, IL-23p19
Gut		TNF IL-12/23p40, IL-23p19

Ευχαριστώ
πολύ για την
προσοχή σας

“Do we need new
treatments or new
strategies?”