

Artrite psoriasica

www.fisiokinesiterapia.biz

Psoriatic Arthritis (PsA)

Definizione



L'Artrite psoriasica può essere definita come una "oste-artro-entesopatia infiammatoria" associata con la psoriasi o con una predisposizione per la psoriasi, che può coinvolgere sia il compartimento osteoarticolare assile che periferico



Spondyloarthropaties (ESSG 1991)



- Ankylosing Spondylitis
- Reactive Arthritis
- **Psoriatic Arthritis**
- Arthropathy of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease)
- Juvenile spondyloarthropathies
- Osteo-arthropathy of SAPHO (?)
- Undifferentiated spondyloarthropathies

Caratteristiche cliniche delle Spondiloartropatie



- Coinvolgimento assiale
- Sinovite periferica
- Entesopatia periferica e centrale
- Dattilite
- Sieronegatività
- Assenza dei noduli reumatoidi
- Manifestazioni extraarticolari tipiche del gruppo: ipercheratosi e/o rash pustulare sulle mani e pianta dei piedi (cheratoderma blenorragico), iridociclite, ulcerazioni mucocutanee, diarrea, aortite..
- Aggregazione familiare
- Associazione con antigene di istocompatibilità di classe I (HLA B 27)

Differentiating PsA from other SpA



Feature	PsA	AS	ReA	IBD
M:F	1:1	9:1	8:1	1:1
Age onset	35-45	20	20	Any
Peripheral Distribution	96%	25%	90%	Common
	Any	Axial Lower limbs	Lower limbs	Lower limbs
Dactylitis	35%	Uncommon	Common	Uncommon
Enthesitis	Common	Common	Common	Uncommon
Sacroiliitis	40%	100%	80%	20%
HLA-B*27	~50%	>90%	80%	40%

Artrite psoriasica



- Sebbene l'ESSG abbia inserito l'artropatia psoriasica tra le spondiloartropatie sieronegative, la situazione della PsA è complicata dall'esistenza di diverse forme cliniche con caratteristiche talora comuni alle altre spondiloartriti, in altri casi simili alla RA e spesso da overlap tra tali artropatie.



Psoriatic Arthritis Epidemiology

Psoriasi: Epidemiologia



- La Prevalenza varia: 2-3% USA/West Europe, 5-10% Russia/Norway, 0-0.3% West Africa/American Indians
- Più frequente alle più alte latitudini
- La prevalenza nella popolazione generale è del **2%**, uguale in donne e uomini
- Comune età di insorgenza intorno ai 28 anni

Epidemiologia: Prevalenza



PSORIASI

Pr. in p.generale

2-3 %

Pr. in p.artritica

7 %

ARTRITE

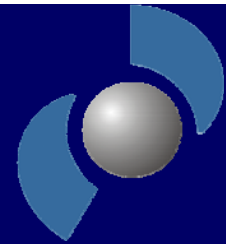
Pr. in p.generale

2-3 %

Pr. in p. psoriasica

6-42 %

Prevalenza PsA

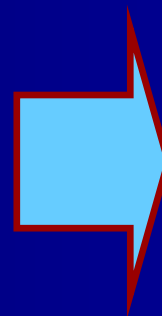


⇒ PsA in 30% p. psoriatici

⇒ Psoriasi in 31% p. PsA

PsA

Pr. in p. generale



1%

(Zachariae *H. Am J clin dermatol* 2003)

(Brockbank *JE Arthr Rheum* 2001)

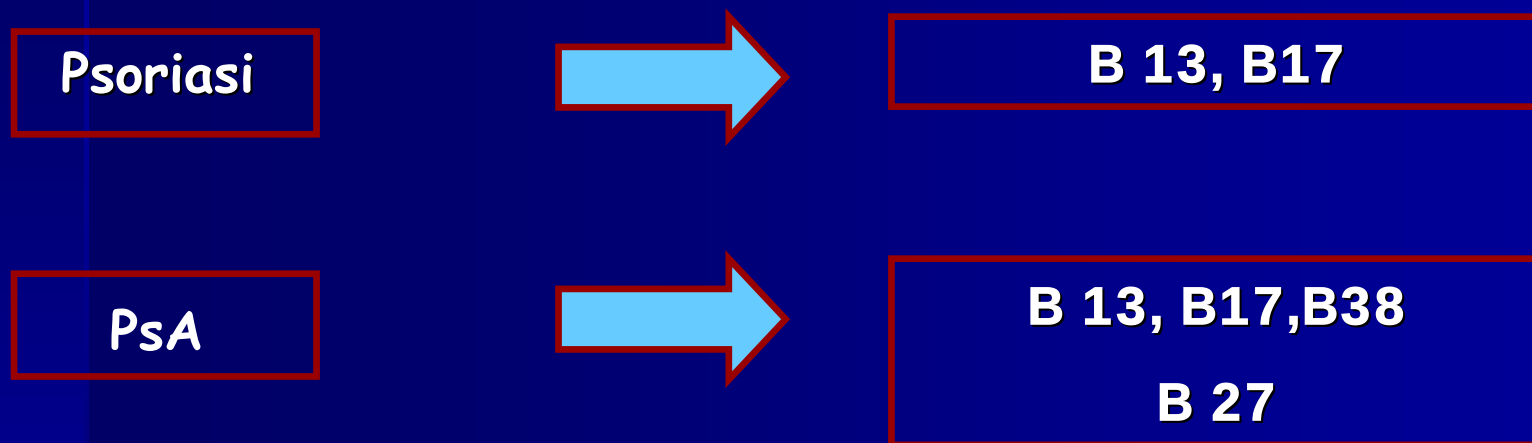
PsA Epidemiologia

- Percentuale di pazienti psoriasici con PsA:
 - **30%** (dati recenti di letteratura!!)
 - Italian data: **30%** (Salvarani, *J Rheumatol* 1995)
- Prevalenza della PsA:
 - USA 0.1% (Shbeeb, *J Rheumatol* 2000)
 - Italia 0.1% (Cimmino, *Reumatismo* 2002)
- Distribuzione tra i sessi: **1:1** (Harrison, *J Rheumatol* 1997)
- Età di insorgenza: **30-55 anni** (Jones, Br *J Rheumatol*, 1994)
- Più severa alle più alte latitudini? (Marchesoni, *J Rheumatol*, 1999)

Epidemiologia genetica



L'ereditarietà svolge un ruolo importante sia nella genesi della psoriasi che in quella della Artrite psoriasica.



Significativa l'associazione con alleli HLA di classe I, mentre la RA è associata con alleli HLA di classe II

(Radman P. *Ann Rh Disease*, 2005)



Psoriatic Arthritis Diagnosis

Diagnosi



Artrite infiammatoria in presenza di
psoriasi

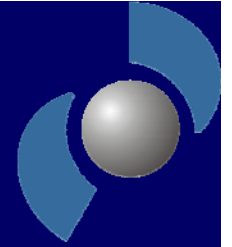
—————→ R.A. with psoriasis

Wright and Baker (1973)

—————→ PsA

Artrite psoriasica

Wright and Baker (1973)



- Involvement of DIP
- Erosion and absorption of the terminal phalanges
- Coexisting sacroiliitis
- Involvement of PIP
- Characteristic mutilating arthritis with reduction in bone stock (+++ digits)

Criteria for psoriatic arthritis



Moll and Wright criteria (1973)

- Artropatia infiammatoria
(artrite periferica e/o sacroileite o spondilite)
- Presenza di psoriasi
- Assenza (usualmente) sierologica del F.R.

PsA: Classificazione "storica"



1. DIP joint only
2. Asymmetrical oligoarthritis
(< 5 joint)
3. Polyarthritis
(> 5 joint)
4. Spondylitis
5. Arthritis mutilans

Diagnosi di Artrite Psoriasica



Coinvolgimento infiammatorio muscolo-scheletrico

- artrite
- spondilite
- entesite
- fibromialgia (?)

PLUS

Coinvolgimento cutaneo

- psoriasi (o anche predisposizione)
- pustolosi

La presenza di psoriasi



La Psoriasi può

- Precedere (75%), essere simultanea (10-15%) o seguire (10-15%) l'esordio dell'artrite.
 - essere non nota o mite
 - essere non diagnosticata
 - essere in famiglia
 - non manifestarsi (PsA sine psoriasis)
-
- Sebbene studi HLA suggeriscono una differente associazione tra psoriasi e artrite reumatoide, le malattie non sono mutualmente esclusive

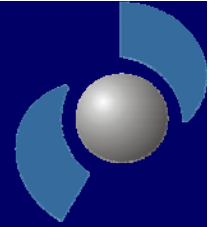
Difficoltà Diagnostiche



- La Psoriasi può essere presente ma rimanere sconosciuta (non solo ai reumatologi!) nelle seguenti sedi:
fessura interglutea, sottomammaria, attorno l'ombelico..
- Onicopatìa psoriasica : lesioni ungueali nel 40-45% dei pz con psoriasi sine artrite e nell'87% dei pz con PsA (Gladmann DD)



Difficoltà Diagnostiche



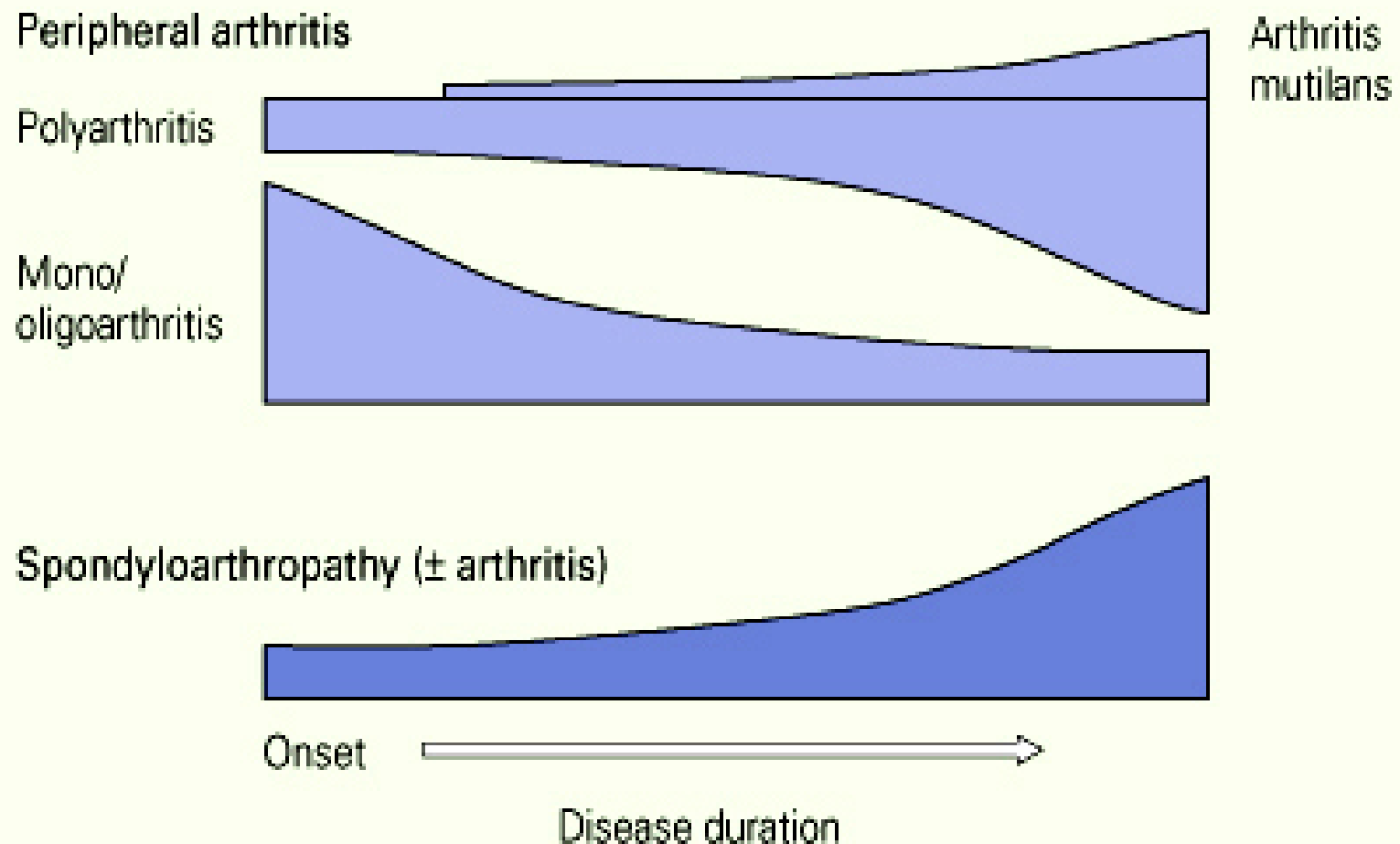
- Il coinvolgimento Musculo-scheletrico può essere:
 - mite (spesso asintomatico)
 - Ciclico e transitorio
 - rheumatoid-like (spesso anche RF positivo)
 - overlapping con altre spondyloarthropaties (e.s. Crohn)
 - indifferenziato (entesite, fibromialgia)

Clinical Features of PsA Arthritis



- Poly-articular (≥ 4 joints)
- Oligo-articular (< 4 joints)
 - small or large joints
- Axial predominant
 - ankylosing spondylitis-like
- Enthesis predominant

TIME-DEPENDENT TRENDS IN THE RELATIVE FREQUENCIES OF SPECIFIC SUBGROUPS OF PSORIATIC ARTHRITIS

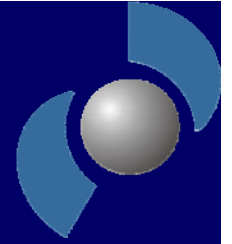


1. Distal involvement



- Il coinvolgimento delle DIPs ed una distribuzione asimmetrica sono le caratteristiche della PsA
- Sebbene il coinvolgimento delle DIP da solo può essere unica manifestazione clinica della PsA, più comunemente fa parte di una artropatia generalizzata

Distal Involvement



- Tipico ma non esclusivo (OA, RA)
- Spesso associato con onicopatia
- Frequenza: **30-50% of PsA**



Distal Involvement



Pencil in cup



Tuft resorption

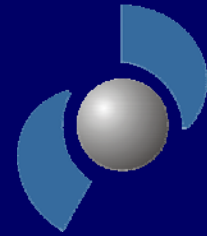


2. Asymmetrical oligoarthritis



- Predilige le grandi articolazioni degli arti inferiori, per esempio un ginocchio, spesso con una o due IF e una dattilite del dito del piede
- Usualmente la tendenza alla asimmetria è mantenuta nel coinvolgimento delle piccole articolazioni delle mani e nell'interessamento delle art. sacroiliache.
- Prevalenza: **70%** of PsA

3. Polyarthrititis



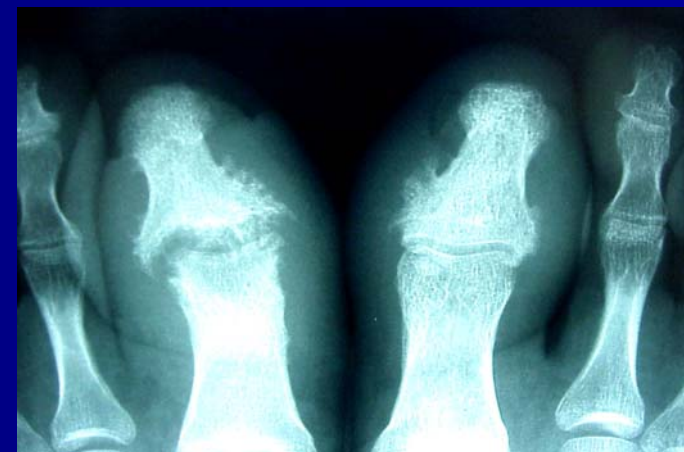
- Più frequentemente coinvolti le articolazioni delle mani (DIPs e PIPs) e polsi, seguite da piedi, anche , ginocchia e spalle
- l'interessamento articolare tende a coinvolgere usualmente tutte le articolazioni di un singolo dito più frequentemente che le stesse articolazioni in entrambi i lati (che è tipico della RA)
- Poliartrite RA like: poliartrite simmetrica indistinguibile dalla RA (in questi casi non tanto la negatività per il FR quanto altre caratteristiche cliniche aiutano a categorizzare tale poliartrite)

Caratteristiche della Poliartrite Psoriasica

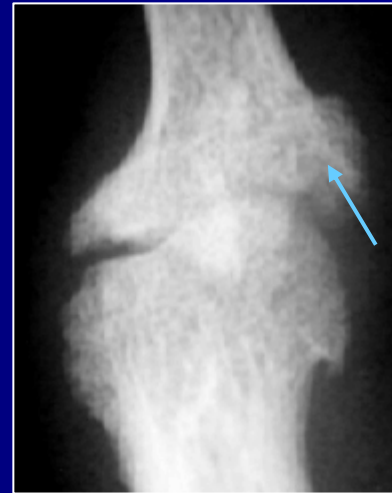


- Più spesso **asimmetrica**
- In molti casi **deformante** ed **erosiva**
- **Evolutiva**
- **Anchilosante**
- **Appositiva** (new bone apposition)
- **Mutilante** (non comune ma tipica)

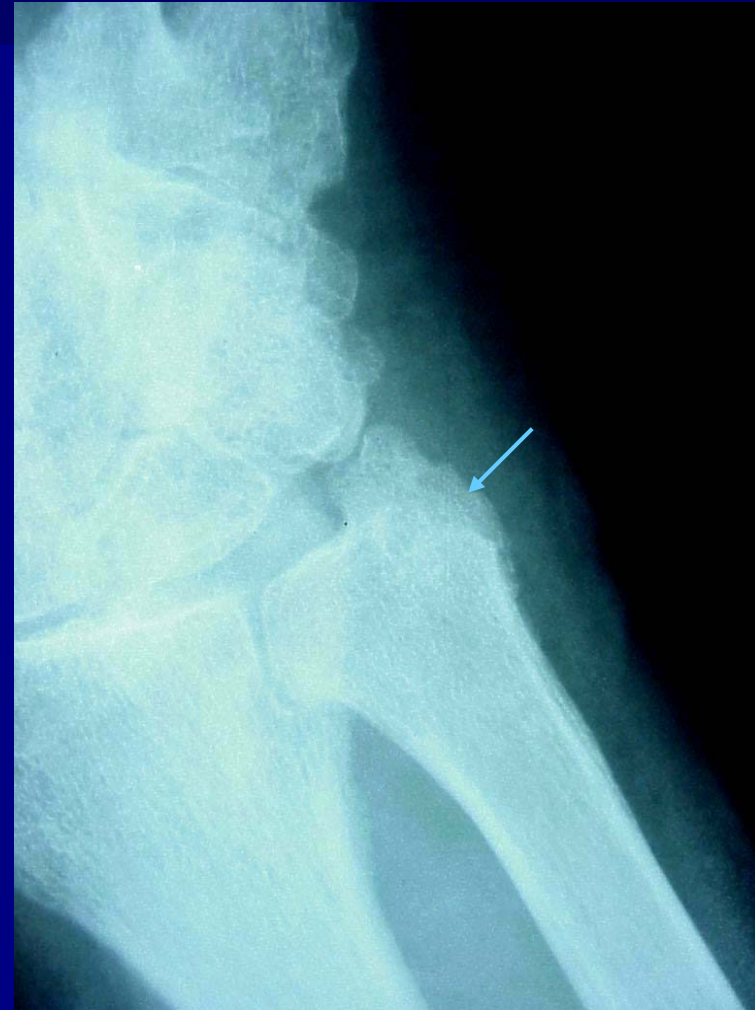
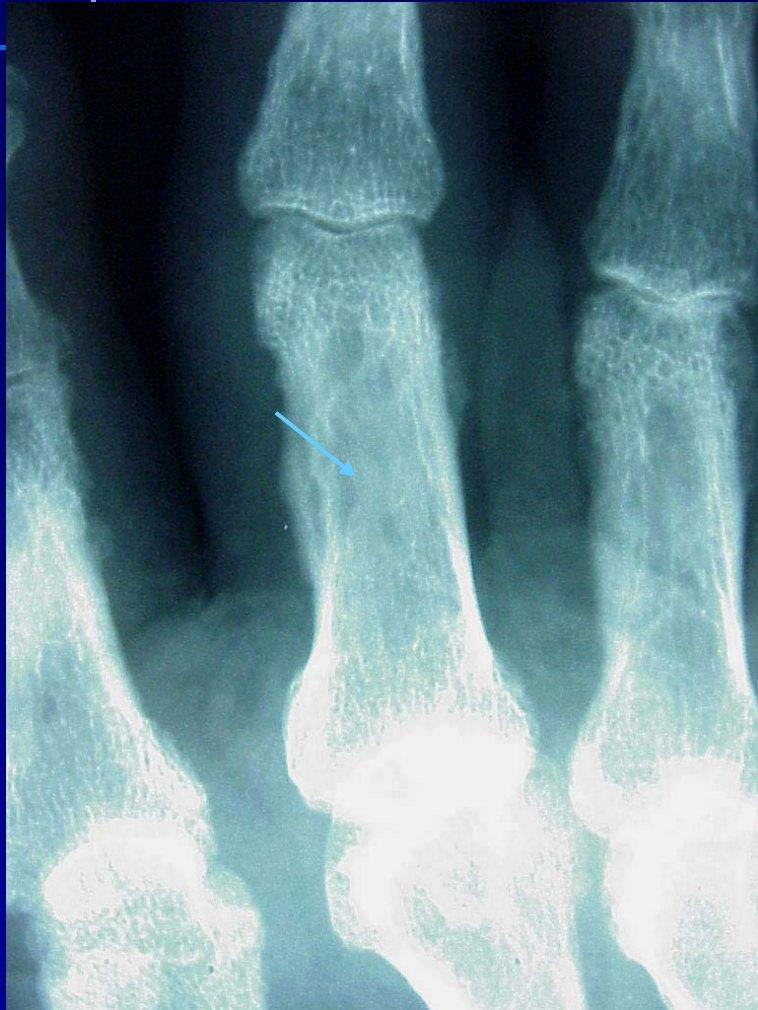
Caratteristiche della Poliartrite Psoriasica



Caratteristiche della Poliartrite Psoriasica : Juxta-Articular Periostitis



Caratteristiche della Poliartrite Psoriasica: New Bone Apposition



4. Spondylitis



- Frequenza: 40 % dei pazienti con PsA
- diversa dalla classica AS (Mc Evwen C *Arth R* 1971; Helliwell PS *Ann Rh D* 1998)

Caratteristiche del coinvolgimento assiale

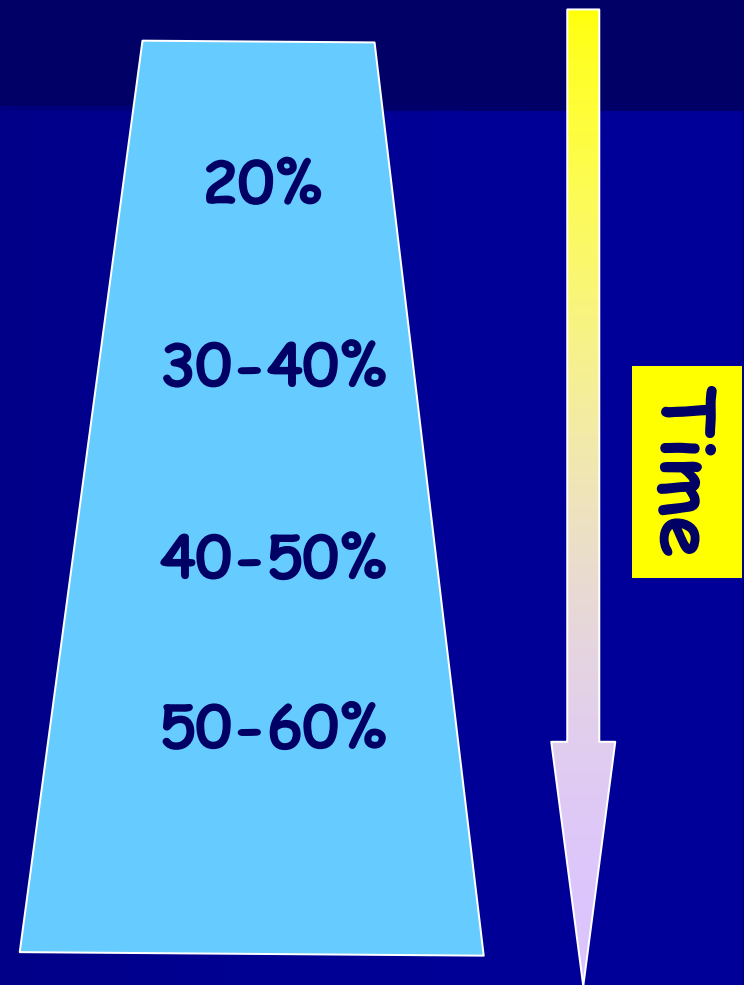


- Asintomatica per anni
- Sacroileite asimmetrica
- Non sindesmofiti marginali
- Sindesmofiti asimmetrici
- Ossificazioni paravertebrali
- Più frequente il coinvolgimento del rachide cervicale e relativo risparmio del rachide lombare

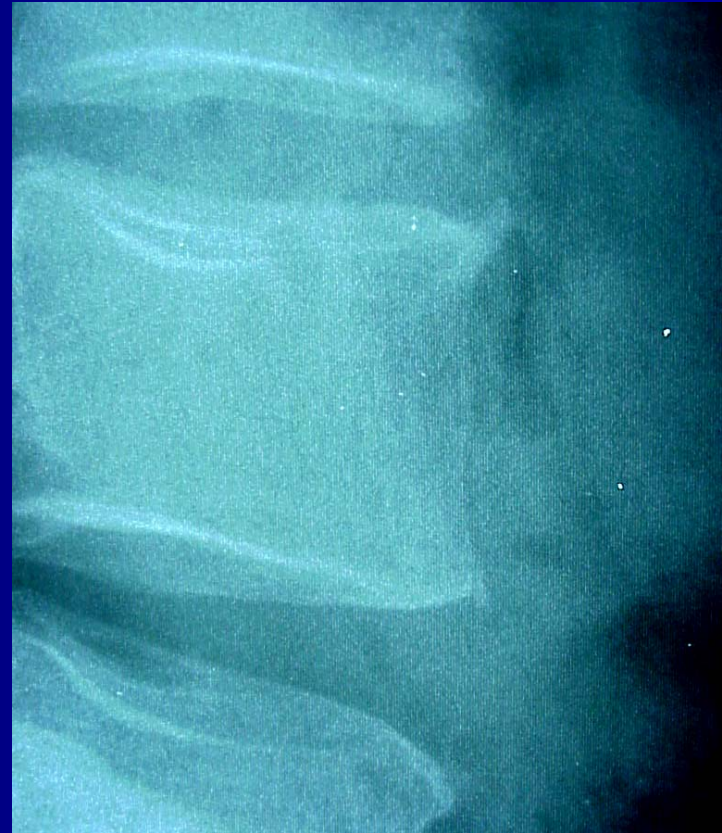
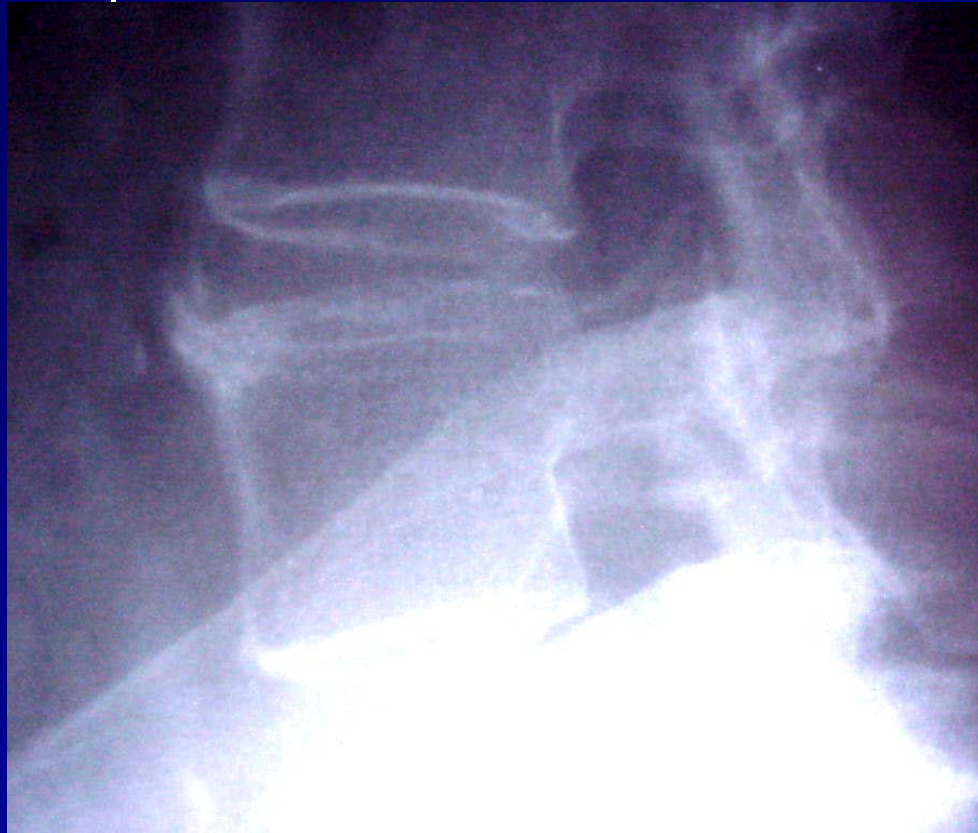


Diagnosi del coinvolgimento assiale

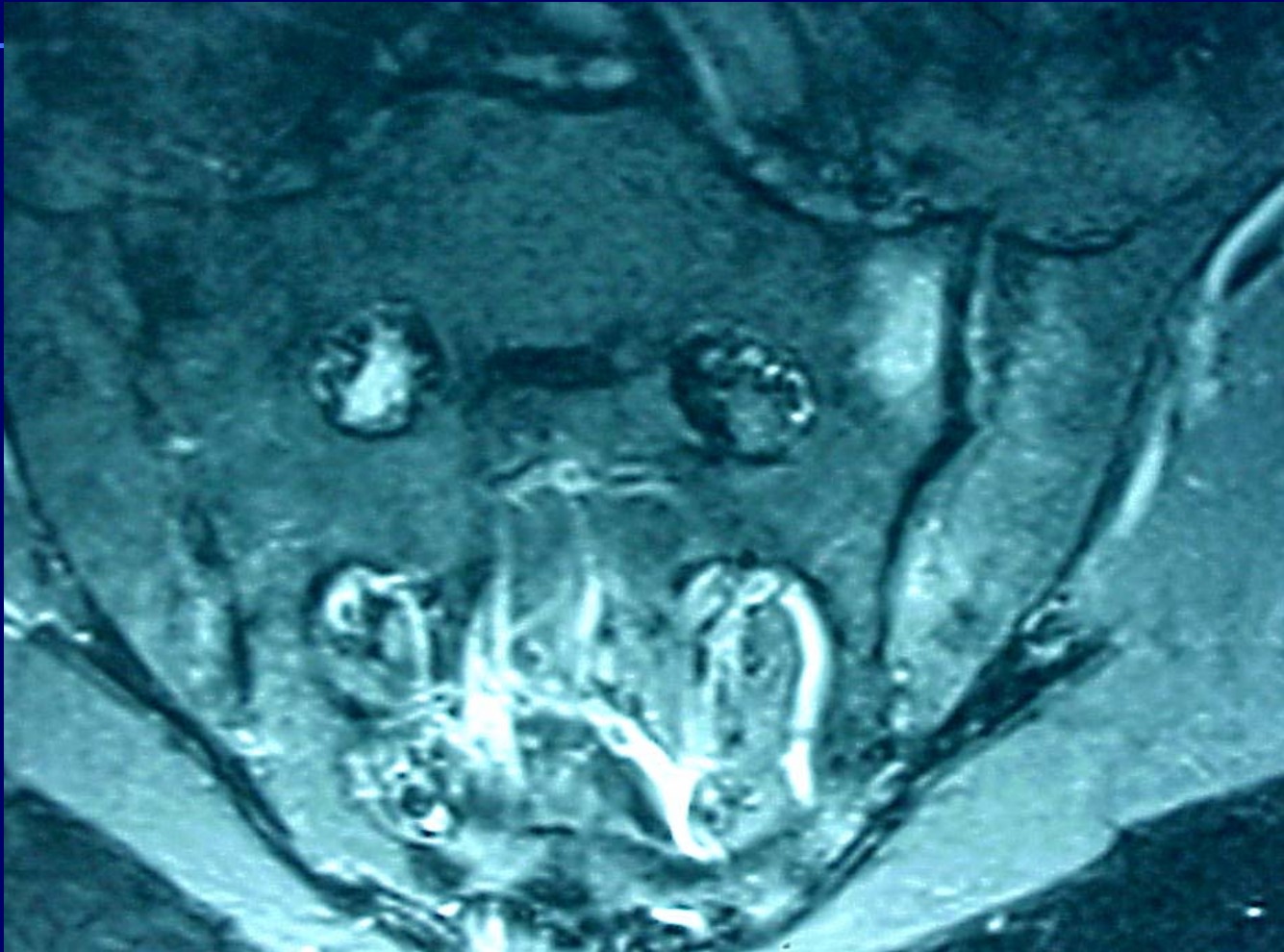
- Sintomi
 - Dolore spinale infiammatorio
 - Dolore sacroiliaco
- Radiografia del rachide e bacino
- TC Sacro-iliache
 - erosione e sclerosi ossea
- RMN rachide e pelvi
 - erosione e sclerosi ossea
 - Edema osseo



Spondiloartropatia Psoriasica



Spondiloartropatia Psoriasica



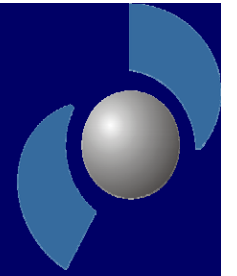
5. Artrite mutilante

- Sebbene non comune fornisce un quadro caratteristico:

aspetto delle dita delle mani a "cannocchiale"



Artrite Mutilante



- Frequenza: <5% of PsA
- Associata con malattia di lunga durata
- Implicazioni terapeutiche: bifosfonati?



PsA: Associated Clinical Features

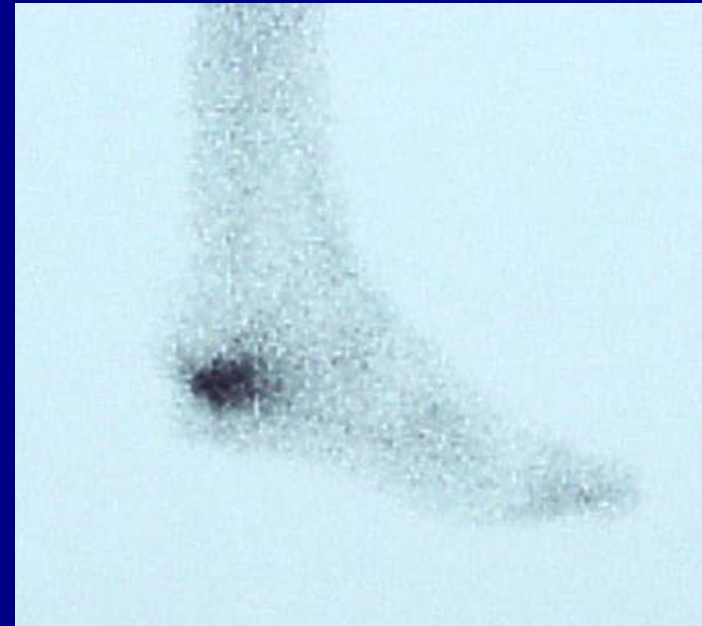


- Axial involvement
- Distal involvement
- Enthesitis
- Dactylitis
- Arthritis mutilans
- Peripheral edema
- Fibromyalgia (?)
- Extra-articular involvement (skin, eye)
- Absence of rheumatoid factor in most cases

Entesite

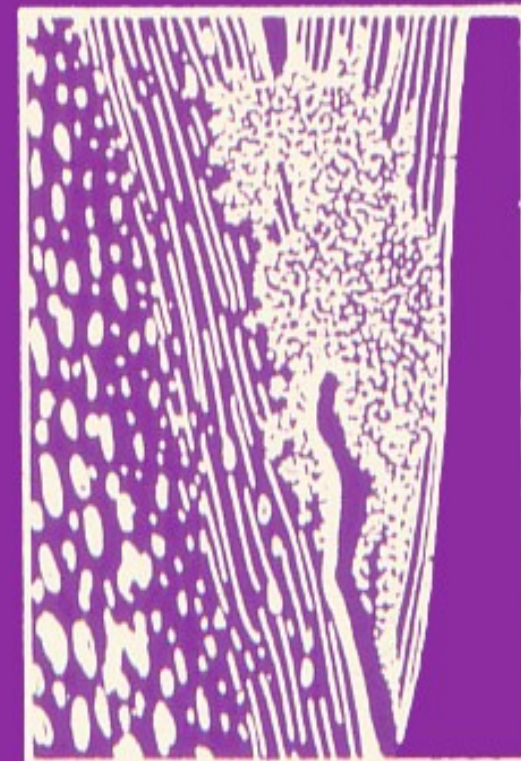
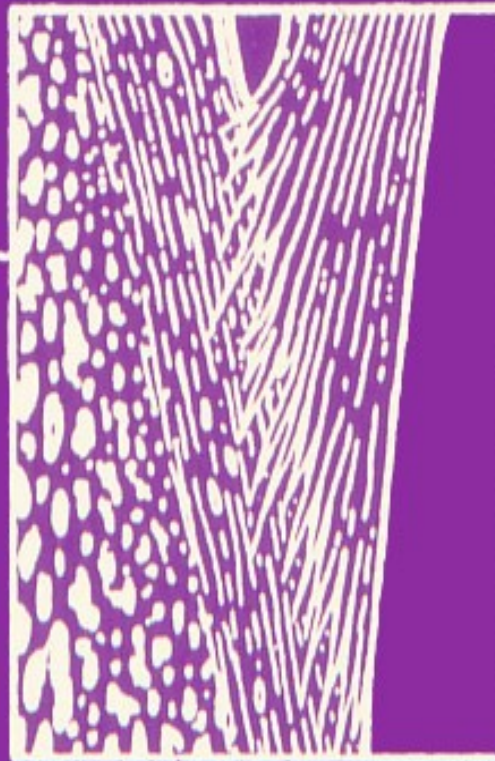


- É la lésione caractéristique le spondiloarthropatie
- Fréquence dell'entesite symptomatique: "30% of PsA
- Predominate coinvolgimento entesitico in parecchi casi



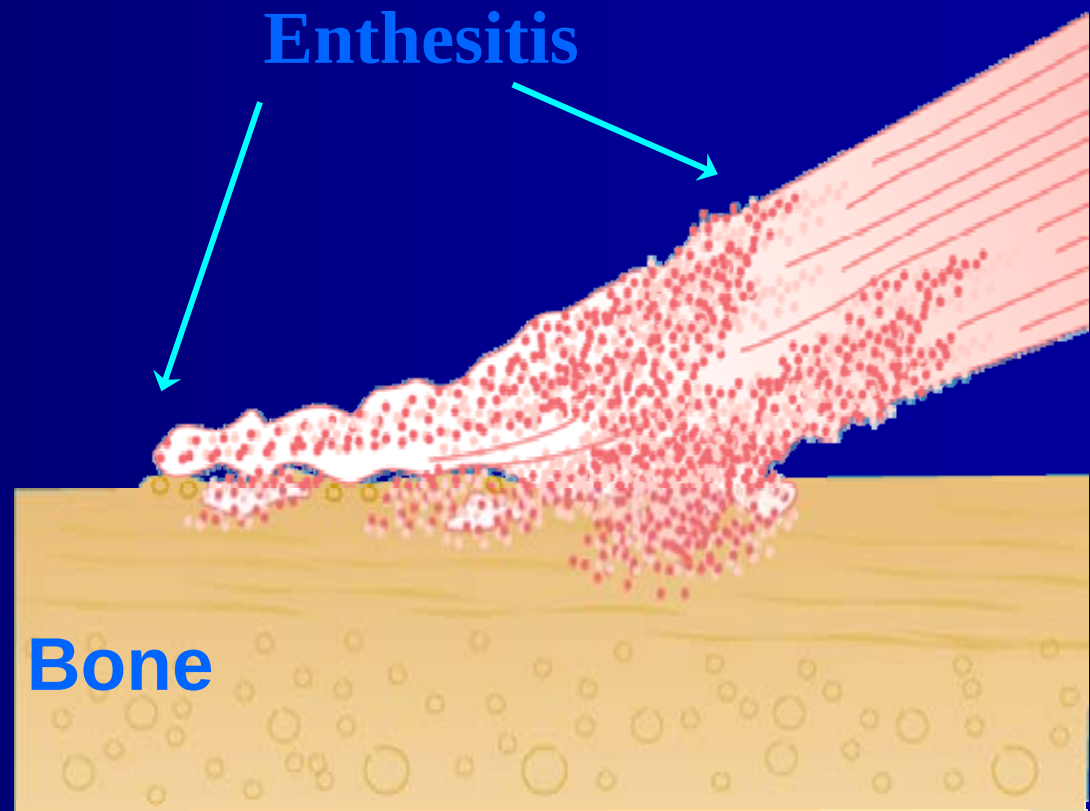


- **Dolore**
- **tumefazione**



Inflammatory Enthesopathy

- Periosteal new bone formation
- Subchondral bone inflammation and resorption

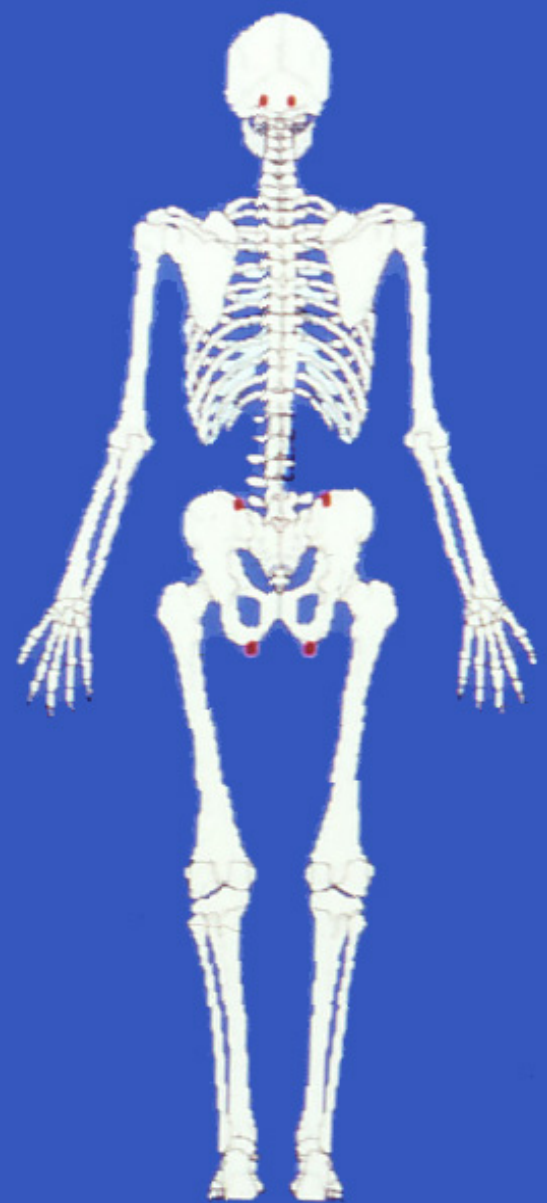
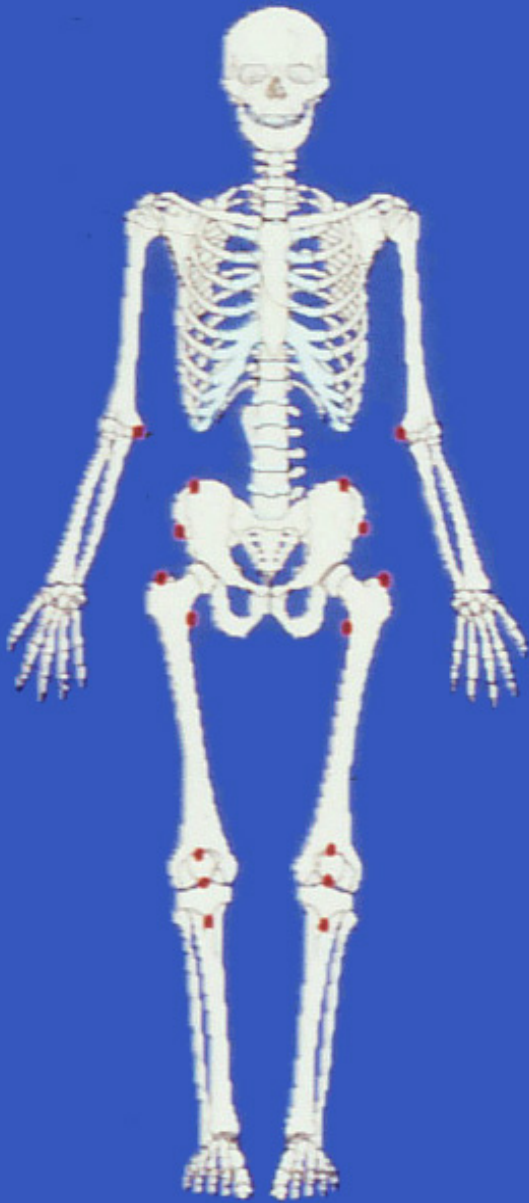






Entesite





Dattilite

- Fortemente associata con la tenosinovite dall'imaging RMN (Olivieri, J Rheumatol 1997)
- Due sottotipi:
 - acuta: soft swelling, severe pain, sometimes redness
 - cronica: hard swelling, mild-moderate pain
- Frequenza: **20-30%** of PsA



Dattilite



- Tipica manifestazione clinica della PsA, infiammazione di un intero dito, che appare globalmente tumefatto a "salsicciotto", derivante dall'infiammazione sia dell'articolazione che dei tendini (sinovite+tenosinovite)
- Come altre manifestazioni delle SPA può avere un esordio posttraumatico
- Spesso unica manifestazione all'esordio, più spesso colpisce le dita dei piedi, in una distribuzione asimmetrica
- Nel 40 % dei pazienti, frequente recidiva
- Associata ad un progressione del danno radiologico



Anatomia

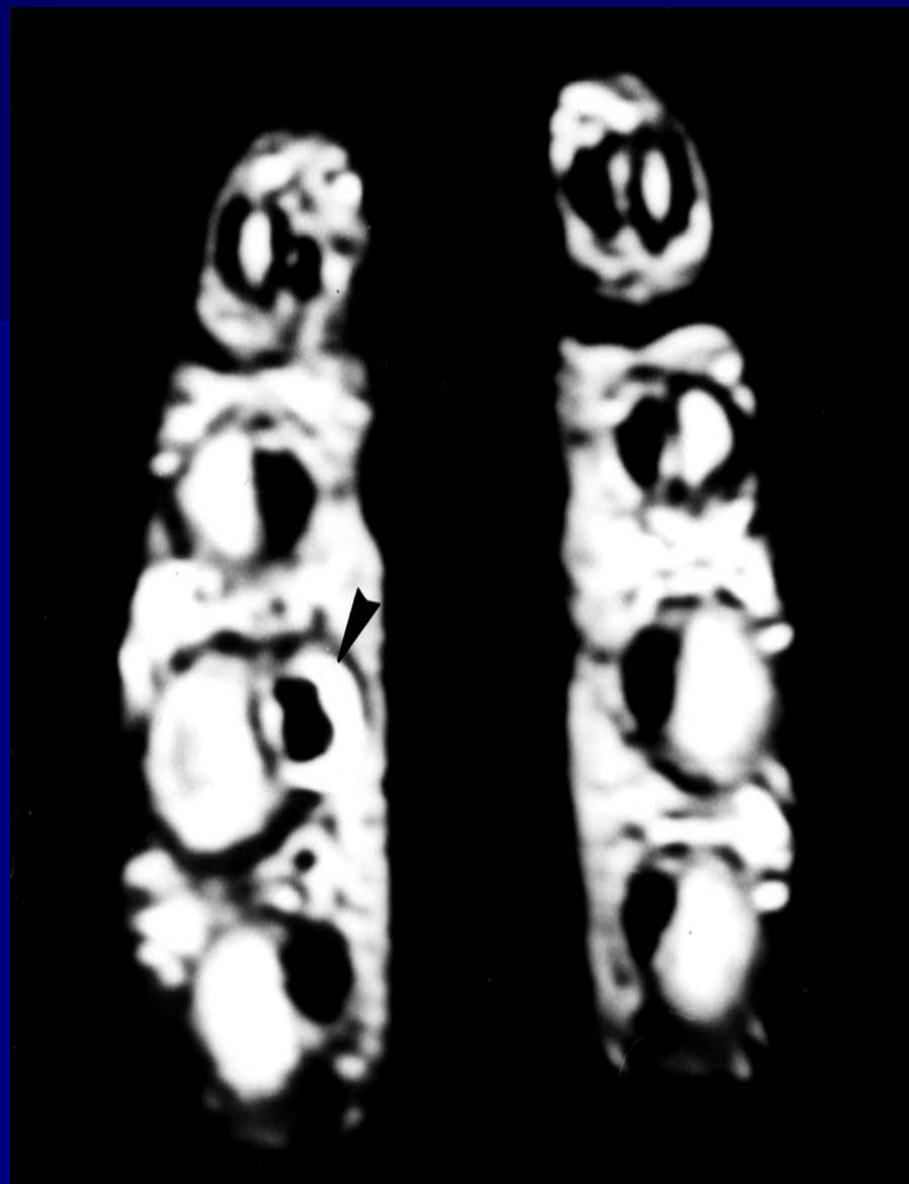
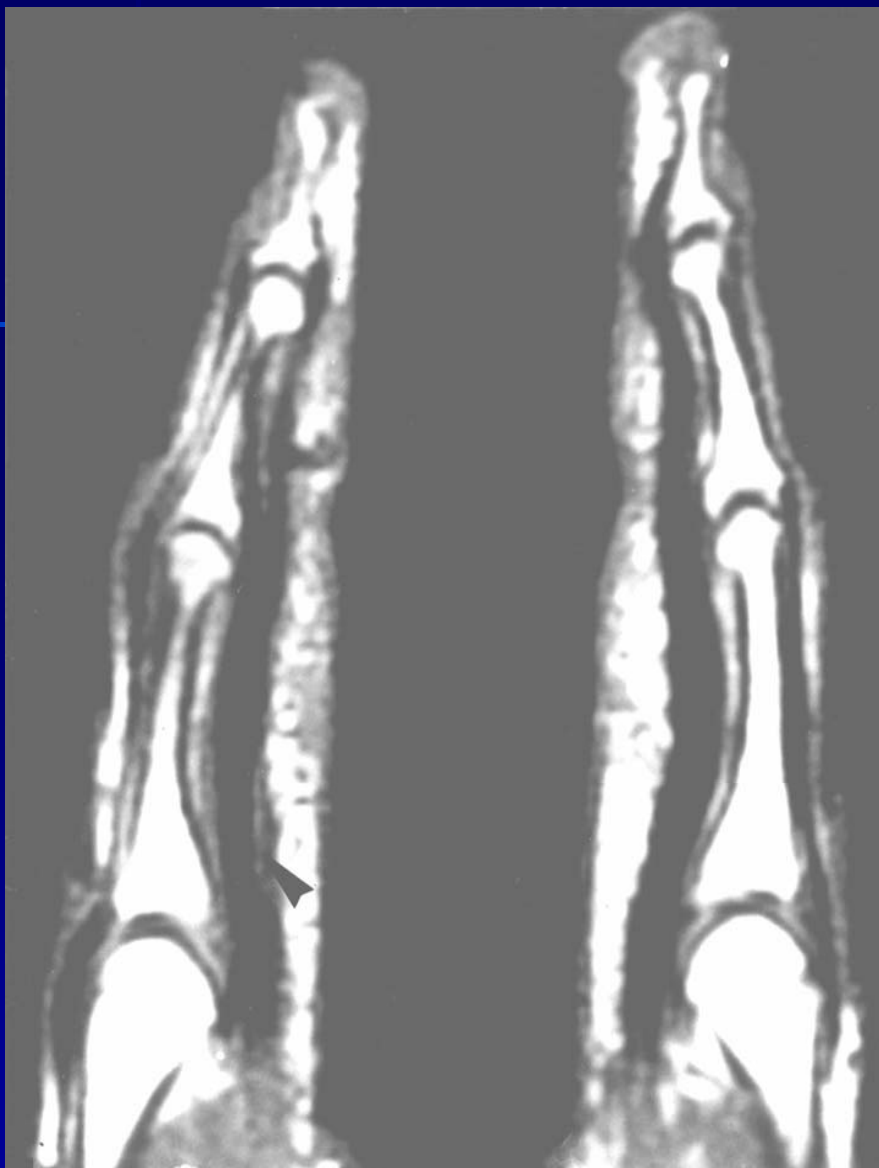


- I tendini dei muscoli estensori e flessori, nel tratto in cui decorrono nei condotti osteofibrosi dorsali e ventrali del carpo, sono rivestite da guaine mucose o sinoviali. Sul lato volare (palmo della mano) si distinguono:

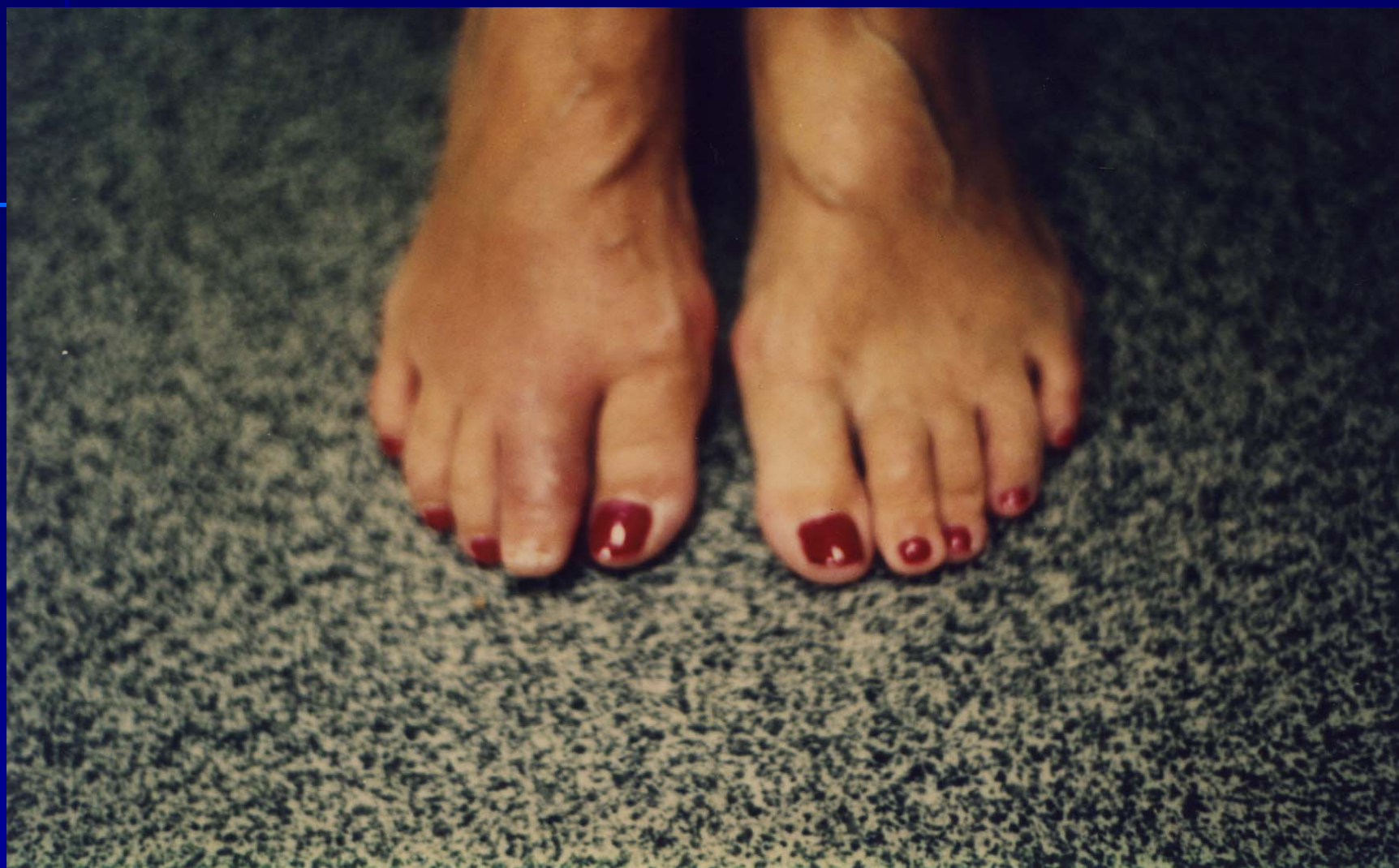
le guaine digitali dei tendini

la guaina del tendine del muscolo flessore lungo del pollice

la guaina dei tendini dei muscoli flessori comuni



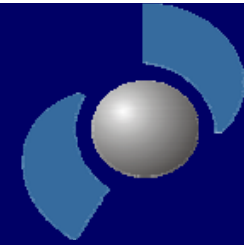




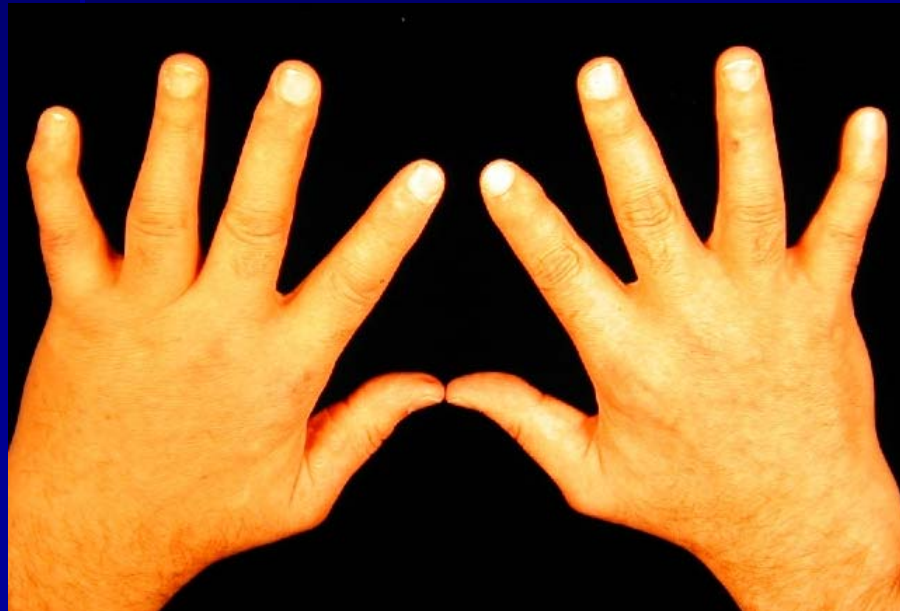


- L'Entesite è la lesione sempre presente
- La sinovite, la dattilite, la borsite sarebbero causate dal passaggio nella cavità sinoviale della citochine infiammatorie

Caratteristiche della Artrite Psoriasica: Peripheral Edema



- Associata con tenosinovite estensori
- Può essere manifestazione d'esordio (Cantini, *Clin Exp Rheumatol* 2003)



Fibromialgia



- No well-conducted studies on fibromyalgia in PsA
- It overlaps with enthesitis

	RA N=51	PsA N=50	Test	P Value
Fibromyalgia (N)	29	12	$\chi^2=9.99$	0.0016
Dolorimeter (Kg) Tender Points	4.77	6.60	t=5.23	<0.0001
Dolorimeter (Kg) Control Points	5.99	7.58	t=5.18	<0.0001
Dolorimeter (Kg) Active Joints	4.19	6.78	t=10.18	<0.0001

Buskila D, et al. J Rheumatol 1992;19:1115-9.

Extra-Articular Involvement

- Skin changes (psoriasis)
- Nail involvement (psoriasis)
- **Eye involvement:** iritis in 7% of PsA patients (more frequent in HLA-B27⁺)
- Oral ulceration, urethritis, aortic valve disease (uncommon)



La presenza di psoriasi



→ NON ESCLUDE L'ARTRITE REUMATOIDE

La presenza del fattore reumatoide

→ NON ESCLUDE L'ARTRITE PSORIASICA

L'assenza del fattore Reumatoide



- insistere sulla "sieronegatività" delle spondiloartriti è limitato alla definizione data a questo gruppo di patologie
- Il F.R. è positivo in pop. non affetta da artrite, particolarmente nei disordini infiammatori cronici, come la psoriasi
- Tra i diversi isotipi: IgA ed IgG F.R hanno più alta specificità per R.A.
- E' possibile discriminare "RA sieronegative" (20%) da "PsA sieropositive" (13%) utilizzando specifici anticorpi, particolarmente anticorpi anti filaggrina. Uno di questi anticorpi, anticyclic citrullinated peptide (anti CCP) ha mostrato una più alta specificità per l'R.A.

Psoriatic Arthritis

Anti-CCP Antibodies



- In RA (Lee, *Ann Rheum Dis* 2003)
 - sensitivity 66.0%
 - specificity 90.4%
 - 21 PsA - 2 positive
- Citrullinated proteins found in synovial fluid and tissue of PsA (Vossenar, *Arthritis Rheum* 2004)
- Anti-CCP antibodies found in synovial fluid of PsA but at lower levels (Elkayam, *ACR* 2004)

Psoriatic Arthritis

Anti-CCP Antibodies



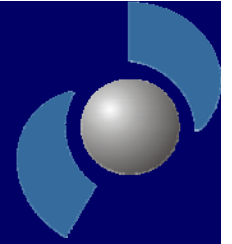
- Recenti studi sottolineano la significativa associazione dell'anti CCP (ma non RF) nei pazienti con PsA con una artrite erosiva e coinvolgimento poliarticolare (> 10 articolazioni)

(Montecucco, *J of Rheum*, 2005)



Psoriatic arthritis criteria

Psoriatic Arthritis Classification Criteria



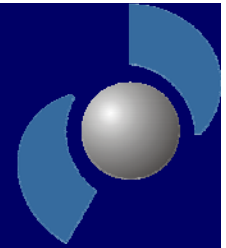
Moll and Wright (1973)

All of the following:

- inflammatory arthritis
- psoriasis
- negative for rheumatoid factor

Artrite psoriasica

Wright and Baker (1973)



- Involvement of DIP
- Erosion and absorption of the terminal phalanges
- Coexisting sacroiliitis
- Involvement of PIP
- Characteristic mutilating arthritis with reduction in bone stock (+++ digits)

Criteria for psoriatic arthritis



Moll and Wright criteria

- Artropatia infiammatoria
(artrite periferica e/o sacroileite
o spondilite)
- Presenza di psoriasi
- Assenza (usualmente)
sierologica del F.R.

⇒ Modified Bennet (1979)

⇒ Modified Vasey and Spinoza
(1984)

⇒ Modified ESSG (1991)

⇒ Modified McGonagle (1999)

⇒ Modified Fourniè (1999)

A Comparison of the Performance Characteristics of Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis



Rule	Sensitivity	Specificity
Gladman	0.970	0.993
McGonagle	0.994	0.965
Fournie	0.993	0.882
ESSG	0.563	0.979
Moll and Wright	0.940	0.994
Bennett (modified)	0.693	0.994
Vasey and Espinoza	0.991	0.993

Criteria for psoriatic arthritis



Non esistono a tutt'oggi criteri diagnostici e classificativi universalmente accettati per la PsA e quelli attualmente utilizzati non mostrano una chiara distinzione tra RA e PsA

CASPAR STUDY GROUP: Cos'è e cosa si propone....



- **CLASS**ification of **P**soriatic **AR**thritis
internazionale gruppo di studio
che aspira a :
 1. validare l'esistenza di un set di criteri diagnostici/classificativi
 2. Stabilire un nuovo set di criteri che deriva da dati acquisiti prospetticamente

CASPAR

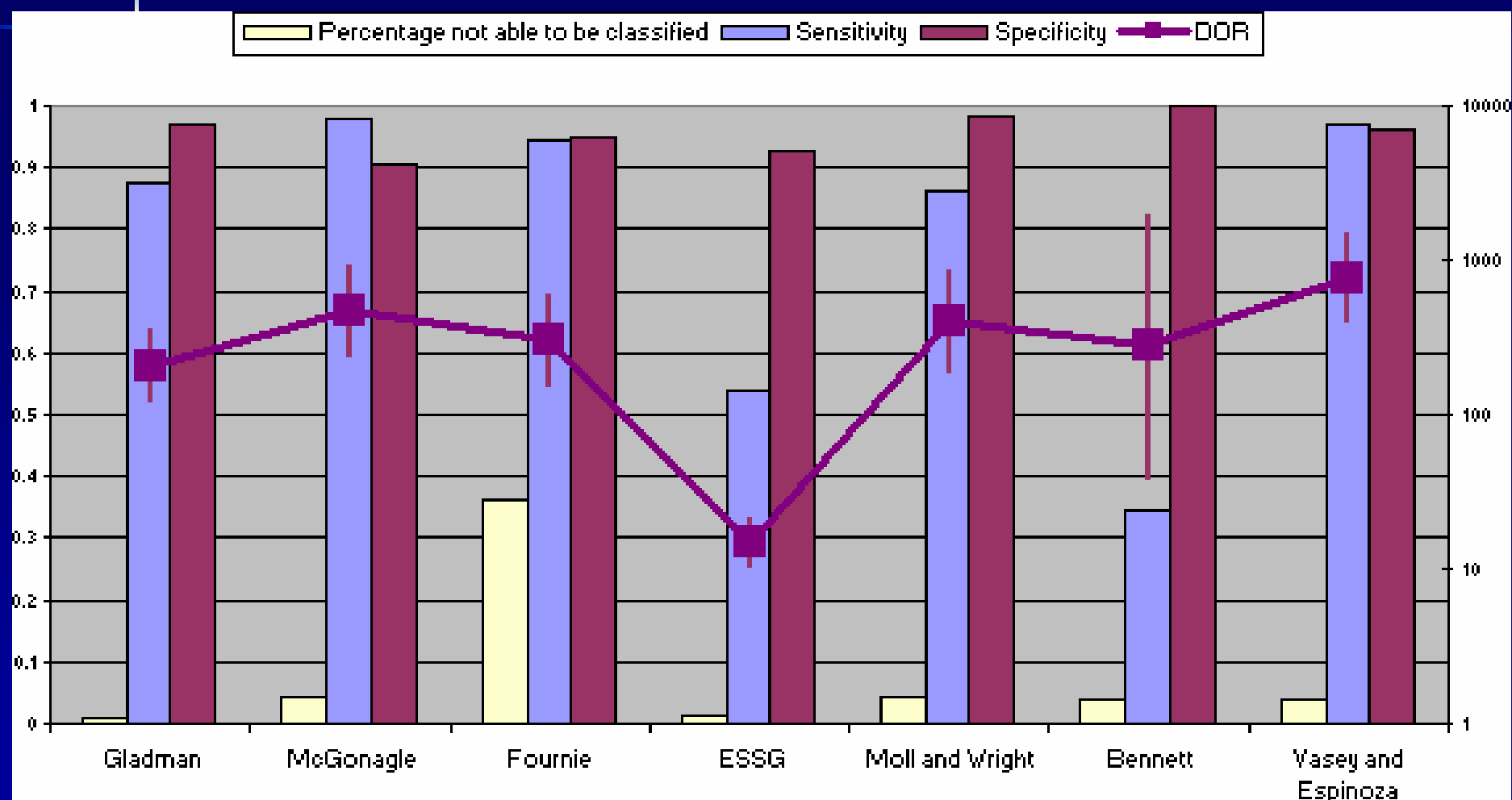
A multi-centre international case control study

- UK: Dr L Kay, Newcastle; Dr A Adebajo, Sheffield; Dr A Isdale, Northallerton; Prof P Emery, Leeds; Dr D McGonagle, Halifax; Dr N McHugh, Bath
- Belgium: Prof Herman Mielants, Dr K DeVlam.
- Italy: Dr A Marchesoni, Dr I Olivieri, Dr C Salvarani, Dr E Lubrano.
- Spain: Dr JC Torre-Alonso
- France: Prof B Fournie, Prof M Dougados.
- Sweden: Dr B Svensson, Dr S Dahlqvist, Dr Alenius
- Canada: Prof D Gladman, Prof A Russell.
- New Zealand: Dr W Taylor.
- South Africa: Prof Girish Modi, Dr A Kalla.
- Morocco: Prof Houssani.
- Australia: Dr M Lassere.
- Ireland: Dr D Veale, Dr O Fitzgerald.
- United States: Dr Luis Espinoza, Dr P Mease, Dr C Ritchlin.
- Main Centre: University of Leeds, UK - P. Helliwell

CASPAR Data

	Cases	Controls	Total
Africa	55	55	110
Australasia	22	22	44
Europe	400	348	748
North America	110	111	221
Total	587	536	1123

Comparison of Existing Data Sets Using CASPAR Data





Psoriatic Arthritis

Course and Outcome

Fattori predittivi della progressione del danno



● Clinici

Alto numero di articolazioni tumefatte
Coinvolgimento di piu' di 5 articolazioni
Esordio poliarticolare
Coinvolgimento delle artic. delle mani
Dattilite
Estensivo coinvolgimento cutaneo

● Genetici

HLA B27;B39;DQ w3; DR3, DR4

● Radiologici

Erosioni ossee

Queiro-Silva et al: Ann Rheum Dis 2003

Gladman et al: J Rheum 1995

J E Brockbank et al : Ann Rh Dis 2004

PsA: Course and outcome



- Il 20% circa dei pz. con PsA sviluppa una forma distruttiva disabilitante
- A due anni dall'esordio il 47 % circa presenta erosioni
(Kane D. 2003)
- La severità della PsA non si riflette solo nel danno articolare ma anche nell'incremento della mortalità, legata ad un incremento del rischio cardiovascolare (Peters MJ Arth e Rheum 2004) e alla attività di malattia (Gldmann DD, *Arthritis Rheum* 1998)
- Pazienti con PsA hanno un più elevato rischio di mortalità stimato con una Ratio di 1,62.

(Wong K *Arthr e Rheum* 1997)

Health status in PsA



L'impatto della malattia sullo stato funzionale e qualità della vita in pazienti con PsA appare simile a quello dei pazienti con RA

Sokoll et al dimostrarono che lo score HAQ è simile e sovrapponibile in questi due gruppi di pz
(J. Rheum 2001)

Scoring methods



- **coinvolgimento assile**

Bath Ankilosing Spondylitis Radiology Index (BASRI)

Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS)

(Pincus Rh 2002; Creemers m Ann Rh D 2004)

- **coinvolgimento periferico**

Adattati e modificati da score validati per RA:

Steinbrocker scoring method

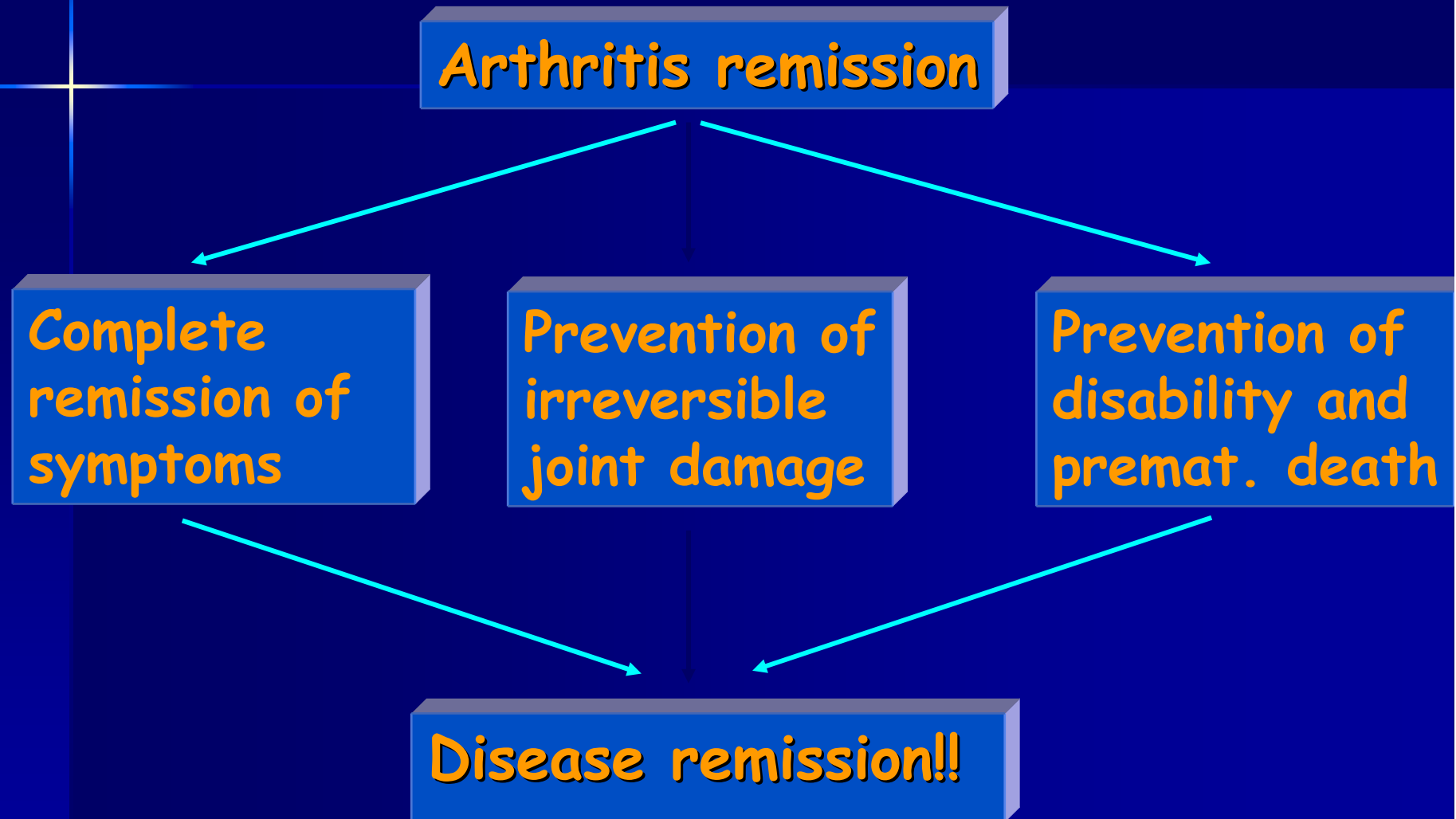
Sharp scoring method

Sharp- van der heijde

Specificatamente sviluppato per PsA:

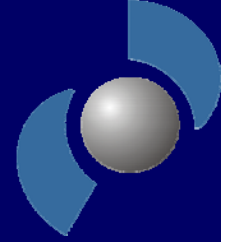
Psoriatic arthritis ratingen score (PARS)

The new frontier of Arthritis management



Grazie per l'attenzione





Psoriatic arthritis/ psoriasis : therapies

Obiettivi terapeutici nell'artrite psoriasica



- Controllo delle manifestazioni cutanee
- Controllo della patologia articolare
- Trattamento delle manifestazioni assiali
- Trattamento delle manifestazioni periferiche (dattilite, entesite)

Terapia dell'artrite psoriasica

- Poiché all'incirca il 40% dei pazienti affetti da Artrite Psoriasica sviluppa una artrite erosiva e deformante, il trattamento precoce con DMARDs appare essere la strada più efficace nel combattere il dolore e la disabilità conseguente alla malattia

Farmaci nell'artrite psoriasica

FANS

Corticosteroidi

Antimalarici

Sulfasalazina

Methotrexate

Ciclosporina

Leflunomide

Pioglitazone

Micofenolato

Tacrolimus

Anti TNF:

adalimumab

etanercept

infliximab

Farmaci nell'artrite psoriasica

TABLE 1. Randomized controlled trials of DMARDs and TNF- α blockers in psoriatic arthritis found in a MedLine search up to June 2002

Study (first author)	Year	Disease duration (months)	Drugs	No. of cases	Design	Main conclusion
Black [41]	1964	2	MTX (i.v.)	21	Crossover	MTX reduced joint count, ESR and range of movement compared with placebo ($P \leq 0.01$ in all cases)
Levy [97]	1972	12	AZA	6	Crossover	Intra-group improvement with AZA ($P < 0.01$) but no improvement with placebo
Willkens [42]	1984	3	MTX (oral)	37	Inter-group	MTX reduced physician's global assessment compared with placebo ($P < 0.001$) but no effect on joint counts
Price [98]	1986	4	D-pen	11	Inter-group	No significant effect with D-pen
Carette [65]	1989	6	AUR	238	Inter-group	AUR reduced physician's global assessment compared with placebo ($P = 0.031$) and occupational activity scale ($P = 0.005$) but not joint counts
Palit [64]	1990	6	AUR or gold	82	Intra-group	Intra-group improvement with i.m. gold in pain score, Ritchie index and ESR ($P < 0.05$ in all cases) but no improvement with placebo or AUR
Farr [54]	1990	6	SSZ	30	Intra-group	Intra-group improvement with SSZ in morning stiffness, pain, ESR and articular index ($P < 0.05$) but no improvement with placebo
Fraser [49]	1993	6	SSZ	39	Intra-group	Intra-group improvement with SSZ and placebo in pain score ($P > 0.03$) and articular index ($P > 0.002$) but ESR improvement only significant with SSZ ($P = 0.004$)
Gupta [51]	1995	2	SSZ	24	Inter-group	SSZ reduced duration of morning stiffness, patient's global assessment and physician's global assessments compared with placebo ($P < 0.01$)
Dougados [52]	1995	6	SSZ	136	Inter-group	SSZ reduced pain score in psoriatic arthritis subset compared with placebo ($P < 0.001$)
Clegg [47]	1996	6	SSZ	221	Inter-group	There were more responders with SSZ than with placebo using a composite responder index ($P = 0.05$); individual variables showed no significant differences
Combe [50]	1996	6	SSZ	117	Inter-group	SSZ reduced pain compared with placebo ($P = 0.01$) but no other variables showed a difference
Salvarani [59]	2001	6	CSA, SSZ	99	Inter-group	CSA superior to SSZ and placebo ($P < 0.05$) in decreasing pain after 6 months

AUR, auranofin; AZA, azathioprine; D-pen, D-penicillamine; i.v., intravenous; i.m. intramuscular.

Problemi terapeutici nell'artrite psoriasica



Non vi sono criteri definiti sull'utilizzo dei DMARDS nell'artrite psoriasica.

1. Assenza di validi criteri classificativi
2. Insufficiente conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della malattia
3. Elevato numero di risposte al placebo
4. Difficoltà ad individuare i diversi subsets di malattia
5. Difficoltà nello scegliere end-points adeguati



Psa/psoriasi: patogenesi

Meccanismi immunologici

- Ruolo delle cell T
- Mediatori solubili (Citochine e chemochine)
- Interazione cellulare

Principali azioni dei farmaci



Farmaco	Meccanismo di azione
Antimalarici	Inibisce la processazione dell'Ag
Sulfasalazina	Riduce la produzione di immunoglobuline
Methotrexate	Inibisce la migrazione cellulare
Leflunomide	Inibisce le cellule T
Ciclosporina A	Inibisce le cellule T
Micofenolato	Inibisce la sintesi purinica
Infliximab;adalimumab; etanercept	Bloccano il TNF alfa

FANS

- L'impiego di Farmaci Anti-Infiammatori Non Steroidei (FANS) è utile nell'Artrite Psoriasica soprattutto nelle forme mono-oligoarticolari. Da soli sono insufficienti nelle forme poliarticolari o spondilitiche.
- Tra i FANS utilizzabili ibuprofene, naprossene, indometacina, nimesulide, piroxicam e diclofenac sono quelli più usati.

FANS

- Utili nel controllo del dolore, possono essere usati nelle forme non severe
- In alcuni casi possono aggravare la psoriasi cutanea (*Goodfield, Baill: Clin Rheum 1994; Clark DW: Arch Dermatol 2003; Ben Chetrit: Cutis 1993*)
- Gli studi controllati atti a stabilire la loro efficacia sono comunque un numero limitato

FANS

- Superiorità rispetto al placebo nel ridurre il numero di articolazioni dolenti/tumefatte
- Nessun effetto sulle lesioni cutanee (PASI) nè sulla VES

(Sarzi-Puttini et al: Clin Exp Rheum 2001)

Methotrexate (MTX)



Meccanismo d'azione

- Inibizione della diidrofolato reduttasi
- Inibizione della sintesi di basi azotate
- Intervento nel ciclo omocisteina-metionina (effetto antiproliferativo)

Methotrexate (MTX)

- E' considerato uno dei principali DMARD nel trattamento dell'artrite psoriasica e già a partire dagli anni '50 alcuni reports ne avevano mostrato l'efficacia
- La frequenza di interruzioni di terapia è bassa (*Lacaille D et al. J Rheum 2001*) ed un ulteriore vantaggio è dato dalla sua combinabilità con altri DMARDS (*Clark et al Br J Rheum 1999*)

Methotrexate (MTX)

- Non vi è peraltro evidenza che sia efficace sulle manifestazioni assiali e sulla progressione a lungo termine (*Abu Shakra et al. J Rheum 1995*)
- Inoltre i pazienti affetti da PsA appaiono più predisposti a sviluppare epatotossicità rispetto a quelli con AR (*Whiting-O'Keefe. Am J Med 1991*)

Methotrexate (MTX)

Dosaggio:

7.5 - 15 mg/sett in singola
dose (max 20-30 mg)

Effetti collaterali:

Nausea, vomito, stomatite
Tossicità epatica
Pancitopenie

Methotrexate (MTX)



Monitoraggio

Per le prime 4-8 sett ad intervalli di 2 settimane

Successivamente in assenza di problemi ogni 6 settimane

- Emocromo completo
- Creatininemia, Azotemia
- Elettroliti
- Esame delle urine
- Test di funzionalità epatica

Methotrexate (MTX)



In caso di effetti collaterali

⇒ *Nefrotossicità:*

Dimezzare la dose in pazienti con clearance creatinina <45 ml/min
Non utilizzare nei pazienti con CC <20 ml/min

⇒ *Ipertransaminasemia*

Ridurre la dose se AST/ALT aumentano fino a 2 volte la norma
Sospendere per aumenti superiori

Le ricerche sierologiche di HBV e HCV dovrebbero essere effettuati in tutti i pz che assumono MTX

L'associazione con acido folico può limitare gli effetti collaterali, particolarmente a livello gastroenterico

Ciclosporina A (CSA)



● Meccanismo d'azione:

- Blocco della produzione di IL-2
- Riduzione dei TL
- Inibizione del reclutamento monocitario e della proliferazione dei cheratinociti tramite blocchi di IFN gamma, IL2 e TNF

Ciclosporina A (CSA)



- Utilizzata nel trattamento delle manifestazioni cutanee, alcuni studi ne hanno dimostrato l'efficacia anche sulla patologia articolare (*Raffayova H et al: Int j Clin farm Res 2000; Spadaro A et al: Clin Exp Rheum 1997;*)
- Un recente trial multicentrico italiano ne ha mostrato la superiorità rispetto al placebo ed alla SSZ (*Salvarani et al; J Rheum 2001*) e in uno studio in aperto vi è stato anche un rallentamento della progressione radiologica (*Macchionni et al: Rheum Int 1998*)

Ciclosporina A (CSA)

- Non vi è tuttavia un numero sufficiente di RCT che possa confermare tali dati e gli studi a disposizione appaiano opinabili per diversi aspetti (criteri di inclusione, outcomes ecc)
- Il trattamento è comunque limitato dagli effetti collaterali a lungo termine (*Spadaro: Clin exp Rheum 1997*) e dalla scarsa o nulla efficacia sulle manifestazioni assiali (*Salvarani: J Rheum 2001*)

Ciclosporina A (CSA)

Dosaggio:

2.5 - 3 mg/kg/die

dosaggi più alti aumentano il rischio di tossicità

Effetti collaterali:

Disturbi gastroenterici

Iperensione

Neuropatia

Nefrotossicità

Iperplasia gengivale



**Ciclosporina A
(CSA)**

Ciclosporina A (CSA)

Monitoraggio

Per le prime 4-8 sett ad intervalli di 2 settimane

Successivamente in assenza di problemi ogni 6-8 settimane

- Misurazione della PAO
- Creatininemia
- Uricemia
- Elettroliti
- Esame delle urine
- Test di funzionalità epatica

Ciclosporina A (CSA)



In caso di effetti collaterali

⇒ *Nefrotossicità:*

Dimezzare la dose in pazienti con aumento della creatinina > 30 %
Non utilizzare nei pazienti con IRC
Sospendere in caso di aumento creatinina > 50%

⇒ *Iperensione:*

Ridurre la dose se PAD stabilmente > 95
Sospendere per aumenti superiori

⇒ *Disturbi gastroenterici:*

Assumere a stomaco pieno. Ridurre la dose se iperplasia gengivale

Sulfasalazina (SSZ)

- In diversi studi in doppio cieco randomizzato si è dimostrata superiore rispetto al placebo (*Dougados M et al. Arthr and Rheum 1995; Fraser SM. et al. Br.J. Rheumatol. 1993; Gupta AK et al. J. Rheumatol. 1995*)
- La SSZ sembra inoltre capace di ridurre le lesioni cutanee (*Dougados 1995*)

Sulfasalazina (SSZ)

- Una metanalisi dei 6 trials piu' importanti ne avrebbe tuttavia ridimensionato l'efficacia. In particolare la differenza nella valutazione composta degli indici di attività non sarebbe risultata significativa rispetto al placebo (*Clegg et al. Arthr and Rheum 1996;*)
- La SSZ non sarebbe inoltre efficace sulle manifestazioni assiali (*Clegg D et al: Arthr and Rheum 1999*) e non modificherebbe la progressione radiologica dell'artrite psoriasica (*Rahman P: J Rheum 1998*)

Sulfasalazina (SSZ)



Dosaggio:

Dose iniziale 0.5-1 gr/die

Dose target : 2 gr/die (Max 3 gr/d)

Effetti collaterali:

Intolleranza gastrointestinale.

Rush cutanei.

Leucopenia.

Oligoastenospermia

Leflunomide



Meccanismo di azione

- Inibitore della deidrorotato deodrogenasi
- Inibitore della sintesi purinica

Leflunomide(LFN)



- Diversi studi ne hanno documentato l'efficacia sulle manifestazioni articolari ed in minor misura su quelle cutanee (*Scarpa et al. Arthr and Rheum 2001;Liang et al. Arthr and Rheum 2001;Kaltwasser et al Arthr and Rheum 2004*)
- Ulteriori trials necessitano per la valutazione dell'efficacia sul danno strutturale e sulla tollerabilità a lungo termine

Leflunomide(LFN)

Dosaggio:

20 mg/die in singola dose

Effetti collaterali:

Diarrea

Alopecia

Cefalea

Rash cutanei

Ipertransaminasemia

Leucopenia

Leflunomide (LFN)



Monitoraggio

Dopo 2 -4 settimane di trattamento

Successivamente in assenza di problemi ogni 6 settimane

- Emocromo completo
- Creatininemia, Azotemia
- Test di funzionalità epatica
- Esame delle urine
- Monitoraggio PAO

Leflunomide

In caso di effetti collaterali



Ipertransaminasemia:

Somministrazione a giorni alterni se AST/ALT aumentano fino a 2 volte la norma

Sospendere per aumenti superiori



Diarrea

Interruzione di trattamento fino a remissione della sintomatologia.
Successivamente riprendere a gg alterni



Leucopenia, alopecia, rash cutaneo severo

Sospensione del trattamento

Antimalarici



- Non vi è in letteratura un numero sufficiente di trials che consentano di stabilire la reale efficacia di Cloroquina ed Idrossicloroquina nell'Artrite psoriasica
- Uno studio caso-controllo su un numero limitato di pazienti ne avrebbe mostrato un limitato beneficio (*Gladmann DD: J Rheumatol 1992*)
- Esistono aneddotici reports su di un peggioramento delle lesioni cutanee in soggetti trattati con antimalarici

Antimalarici

Dosaggio:

Clorochina 3.5 mg/kg/die

Idrossiclorochina 6.5 mg/kg/die

Effetti collaterali:

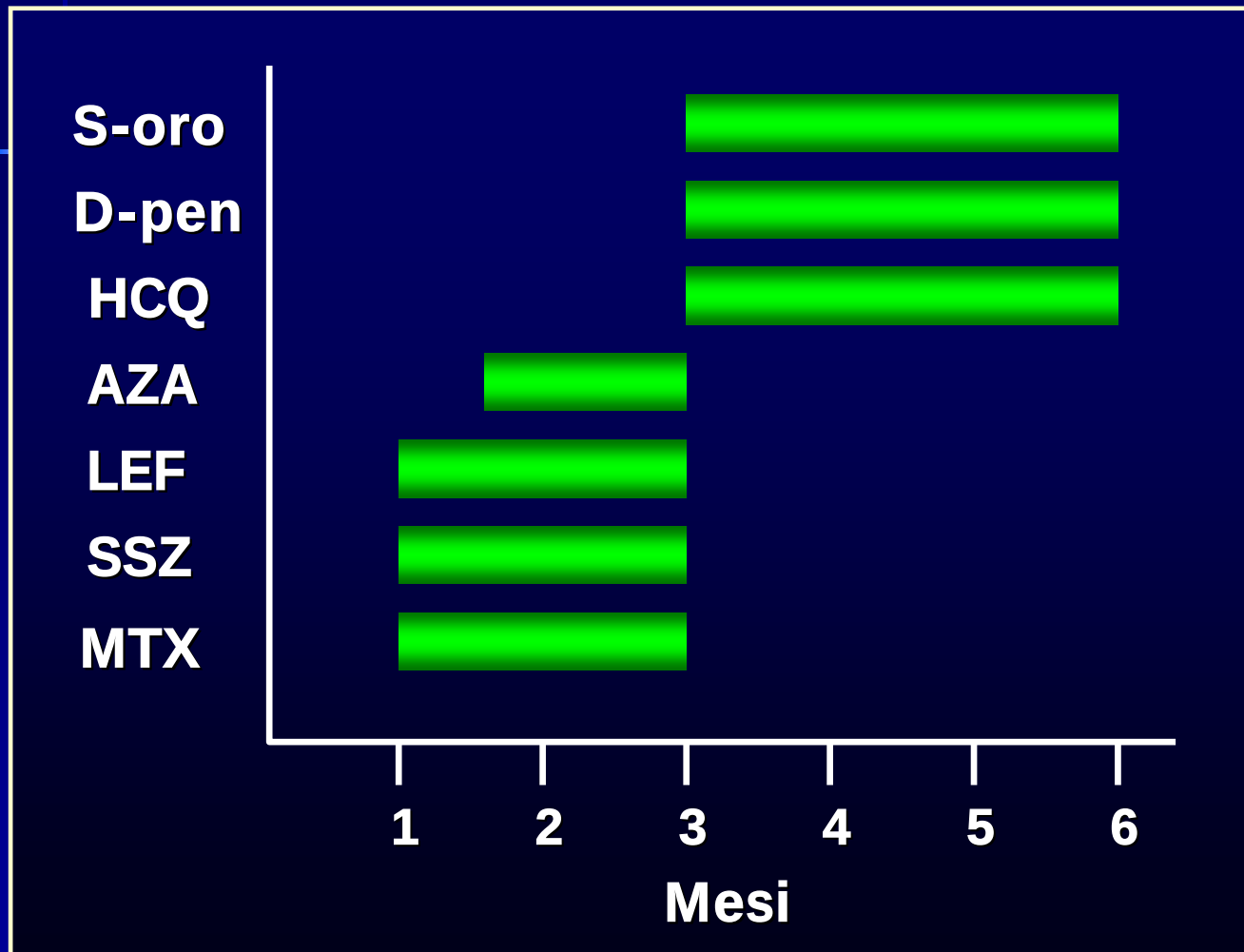
Rash cutaneo. Maculopatia

Monitoraggio:

Ogni 3-4 mesi: Esami ematochimici di base

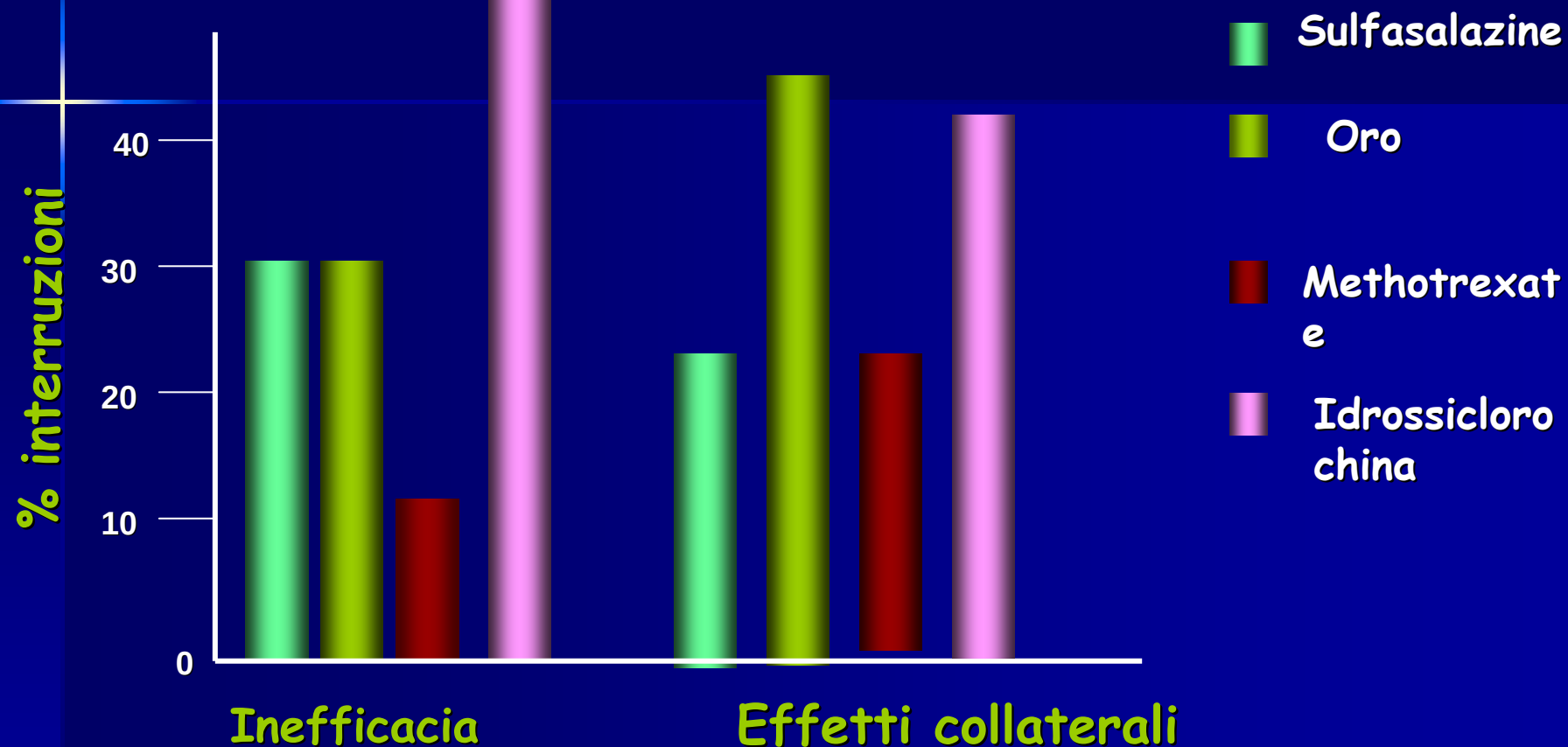
Ogni 6 mesi: esame del fundus oculi

Tempo di risposta dei DMARDs



Van de Putte L. et al. *J. Rheumatol.* 2002

Interruzione della terapia in pz con PsA



Margueri: Joint Bone Sp 2002

Altri DMARDS...



Azatioprina

Efficace in un RCT ma scarso num di pz arruolati e pochi outcome riportati

Etretinato

Piu' efficace sulle manifestazioni cutanee. Elevata tossicità

Colchicina

Efficacia dubbia

Micofenolato mofetil

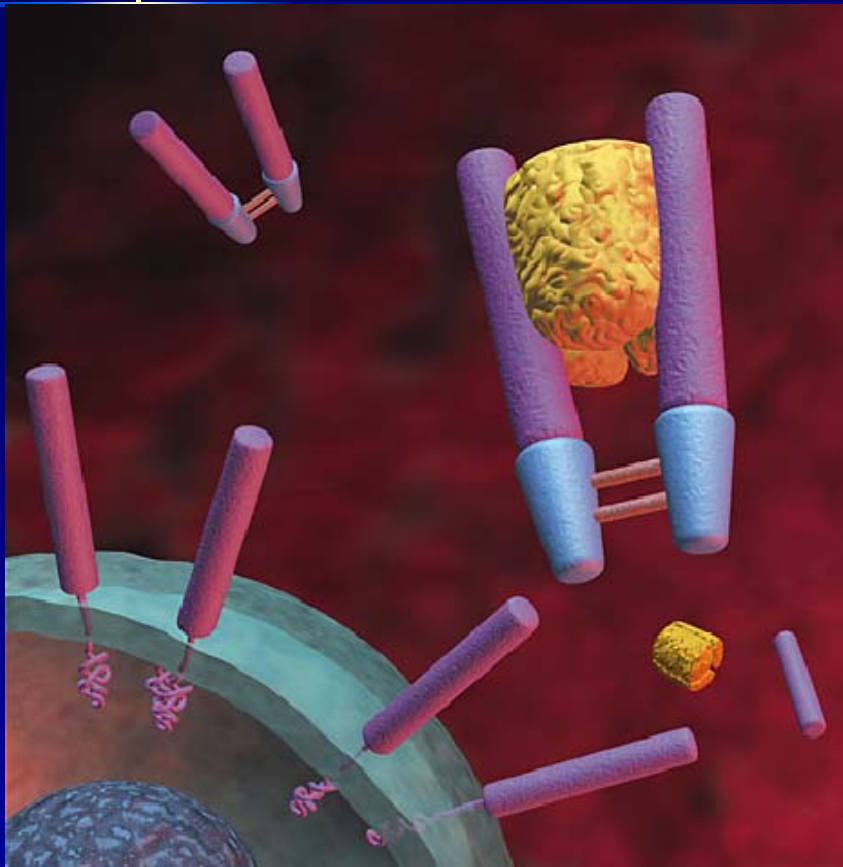
Scarso numero di evidenze in letteratura

FARMACI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELLA PsA



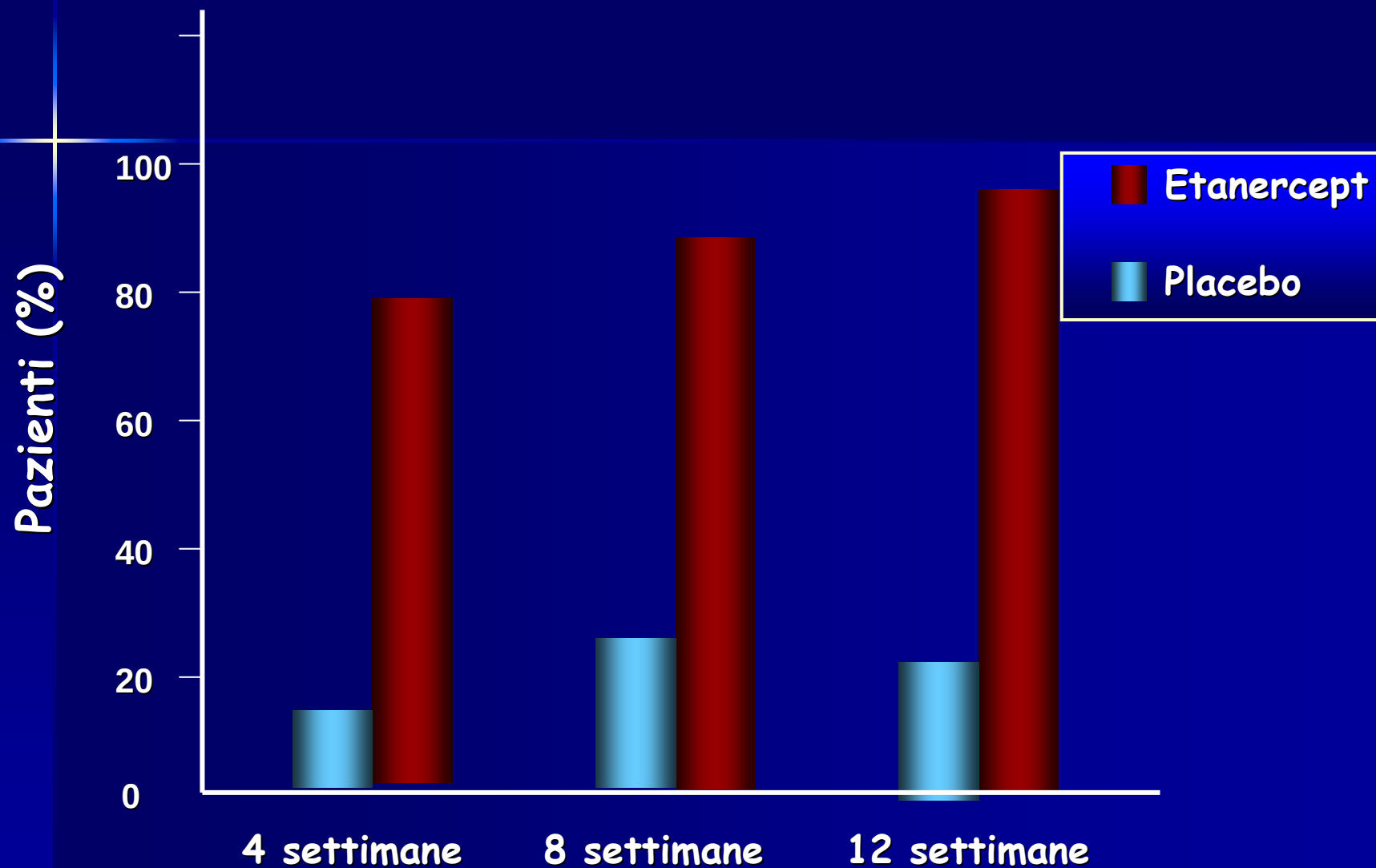
Farmaco	Azione	Risultati
Etanercept	Blocco del TNF alfa	Un RCT condotto in 60 pz ha dimostrato una risposta superiore al placebo nell'83% versus 23%. Il miglioramento nel PASI era del 46% nel gruppo trattato con etanercept versus il 9% del gruppo placebo
Infliximab	Blocco del TNF alfa	Pochi RCT disponibili. Efficace in due studi in aperto in monoterapia o con MTX
Anakinra	Antagonista recettoriale IL1	Non disponibili RCT. Potrebbe migliorare la sinovite come nell'AR
Adalimumab	Blocco del TNF alfa	Non disponibili dati sufficienti

Etanercept Summary



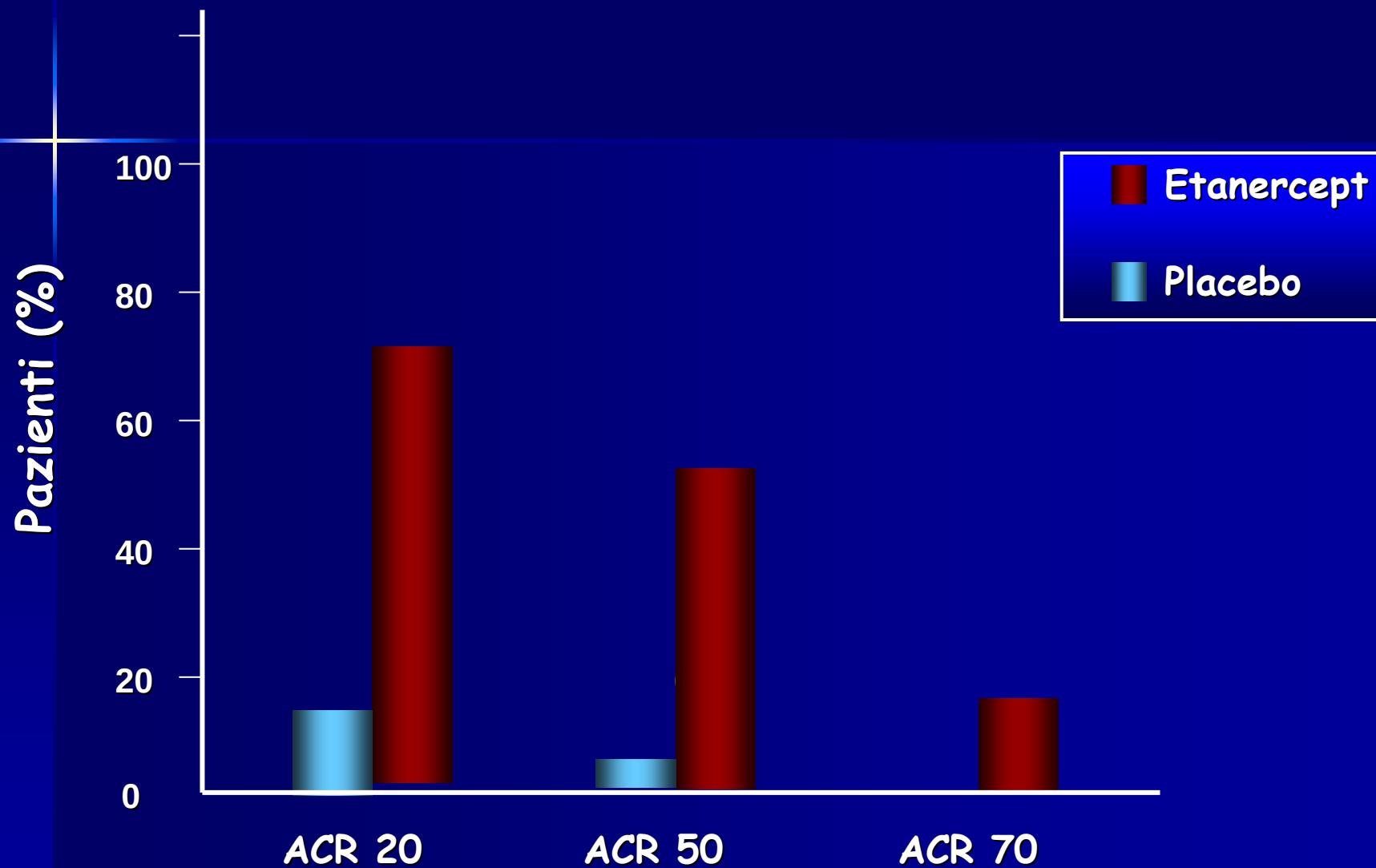
- Recettore umano s(p75) TNF-R legato a Fcγ1
- Elevata affinità per il TNFα and LTα: $K_a = 10^{10} \text{ M}^{-1}$
- Lega e neutralizza TNF alfa solubile
- Non lisi cellulare

Etanercept in PsA (Lancet 2000)



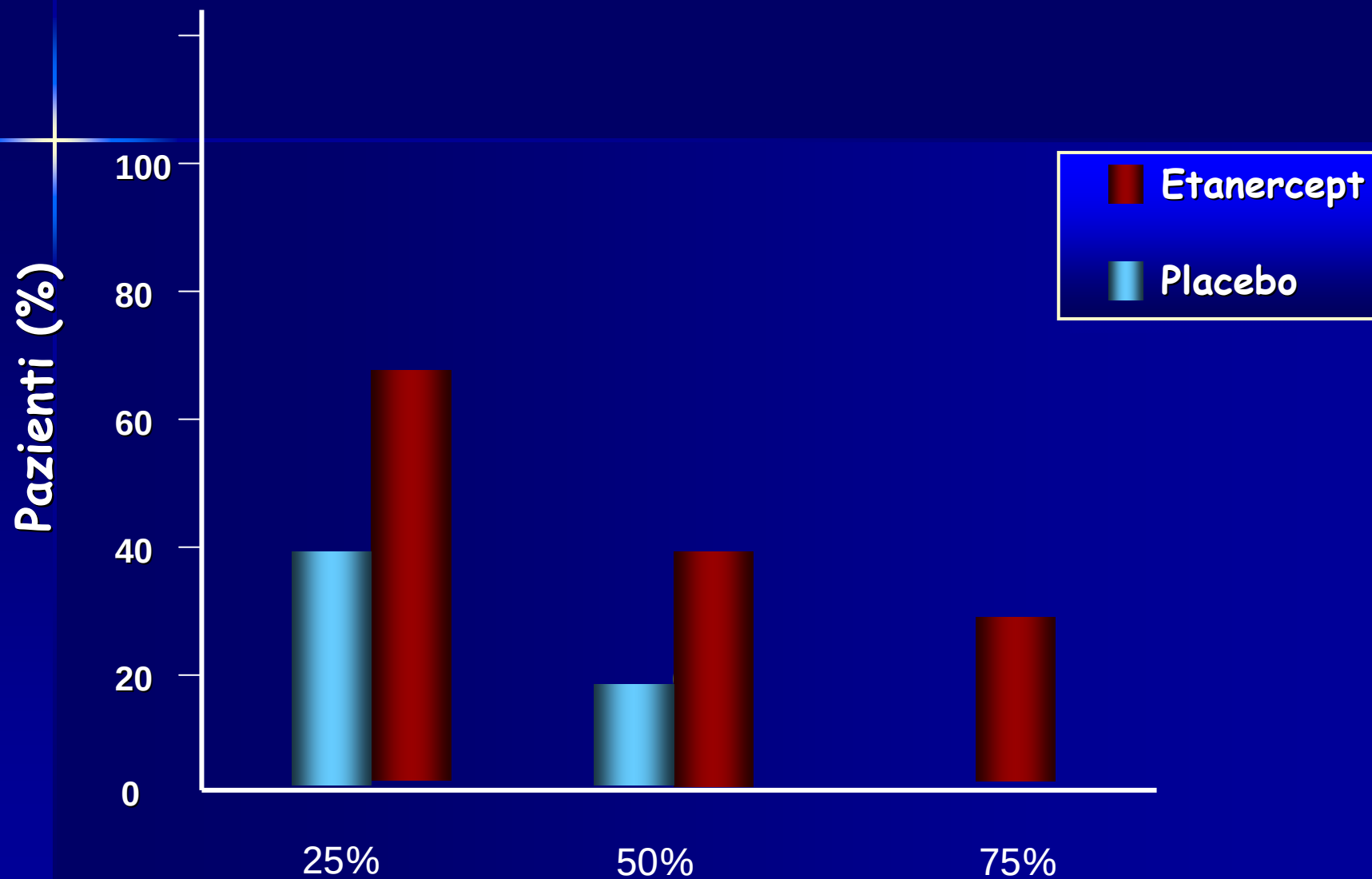
Risposte PSARC nel corso dello studio

Etanercept in PsA (Lancet 2000)



Risposte ACR a 12 settimane

Etanercept in PsA (Lancet 2000)



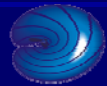
Miglioramento dei punteggi PASI a 12 sett

Etanercept(Br J Derm 2002)

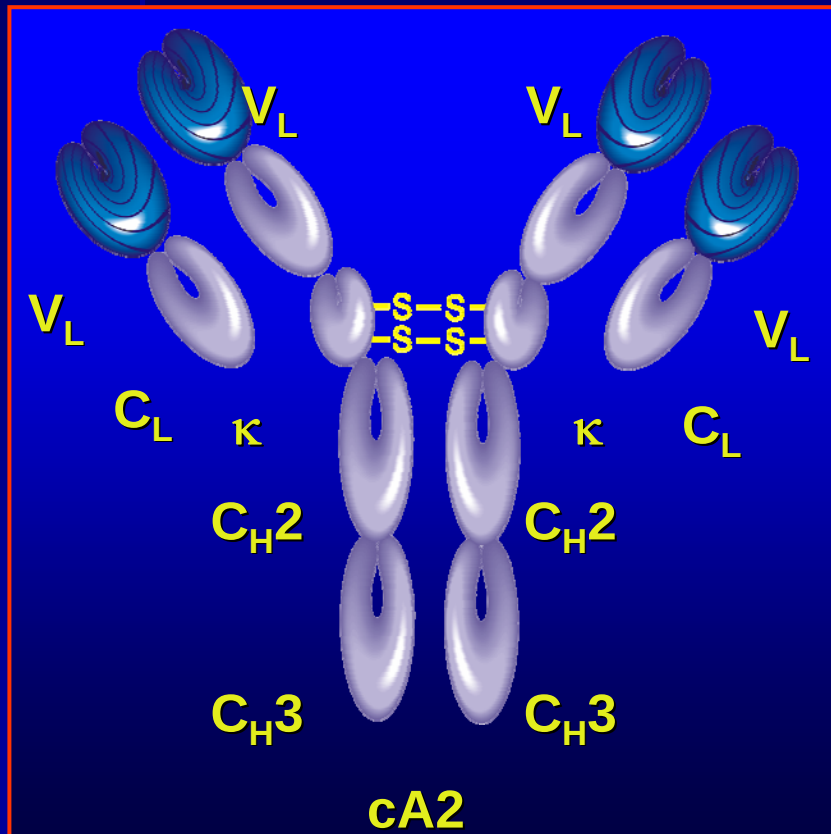


Infliximab

Murina Umana (IgG1)



- Anticorpo monoclonale chimerico di classe IgG1



- Alta affinità di legame con il TNF- α ($10^{10} M^{-1}$)
- Neutralizza solo il TNF- α
- Complessi altamente stabili

Infliximab



- Recenti studi ne hanno mostrato l'efficacia sia sulle lesioni cutanee che sull'artropatia anche in pazienti scarsamente responsivi al MTX (*Van den Bf et al. Ann Rheum Dis 2000;Chaudari et al. Lancet 2001,Kirby et al. Clin Exp Rheum 2001*)
- Un recente studio osservazionale a 12 mesi su 16 pazienti ha evidenziato una maggiore attività sulle lesioni cutanee che sul danno articolare (*Feletar et al. Ann Rheum Dis 2004*)

Infliximab

Table 2 Response measures for active joints, swollen joints, and PASI score in 16 patients with psoriatic arthritis treated with infliximab

	% Reduction	Weeks		
		14	30	54
Active joints	30	7 (44)	4 (25)	3 (19)
	50	4 (25)	3 (19)	3 (19)
	70	1 (6)	1 (6)	1 (6)
Swollen joints	30	9 (56)	8 (50)	7 (44)
	50	9 (56)	5 (31)	7 (44)
	70	7 (44)	3 (19)	4 (25)
PASI	30	9 (56)	9 (56)	7 (44)
	50	6 (38)	6 (38)	5 (31)
	70	1 (6)	1 (6)	1 (6)
Discontinuations		1 (6)	3 (19)	6 (38)

Feletar et al.

Ann Rheum Dis 2004

Table 3 Mean reduction from baseline in clinical, laboratory, and quality of life measures in 16 patients with psoriatic arthritis treated with infliximab

Item	14 Weeks			30 Weeks			54 Weeks		
	n	Mean difference (SD)	p‡	n	Mean difference (SD)	p‡	n	Mean difference (SD)	p‡
Tender joints*	15	-2.7 (2.8)	0.30	13	0.6 (2.8)	0.98	9	-1.8 (3.8)	0.67
Swollen joints*	15	-2.5 (1.3)	0.09	13	-2.5 (2.0)	0.09	9	-5.0 (1.4)	0.01
PASI*	15	-3.5 (1.2)	0.001	10	-1.5 (0.4)	0.002	3	0.9 (1.7)	1.00
CRP*	14	-13.4 (8.6)	0.01	11	-7.7 (3.1)	0.02	6	-7.5 (4.6)	0.22
HAQ*	10	-0.2 (0.5)	0.38	9	0.3 (0.4)	0.02	7	-0.4 (0.4)	0.06
HAQ skin*	10	-0.2 (0.5)	0.21	9	0.3 (0.3)	0.008	7	-0.41 (0.3)	0.03
SF-36†									
PCS	9	0.4 (9.7)	0.91	6	2.2 (5.5)	0.68	7	4.4 (5.2)	0.08
MCS	9	4.3 (7.3)	0.13	6	2.5 (4.8)	0.31	7	0.4 (7.8)	0.94
BP	10	4.1 (19.6)	0.56	6	4.7 (15.8)	0.87	7	20.3 (19.0)	0.02

*Negative numbers indicate improvement; positive numbers "deterioration"; †positive numbers indicate improvement; negative numbers "deterioration"; ‡ p value for the sign rank test used to test the mean (paired) difference is zero.

PCS, physical component summary; MCS, mental component summary; BP, bodily pain domain.



Anti TNF



Screening

- Esami ematochimici di base
- PPD
- Rx torace
- Markers HBV HCV

Controindicazioni

- Sepsi
- Neoplasie
- Scompenso cardiaco
- TBC
- Epatite cronica HBV

Experimental therapies for PsA



Agent	Mechanism
IL-11	Nonselective inhibition of synthesis of TNF α , IL-1 β , IL-6, chemokines, IFN γ
Oral MMP inhibitors	Reduction on processing and and release of TNF α
Oral glucofuranose analog	Non slective inhibition of macrophage function
Oral tacrolimus (FK-506)	Inhibition of IL-2 production and T cell function
Antisense ICAM-1	Inhibition in ICAM synthesis
Anti-CD4 MoAb	Reduction in function of CD4+ T cells
IL-1Ra gene therapy	Local blockade of IL-1 receptors by IL-1Ra produced by transfected cells
Anti-IL-18	Inhibition of IL-18
PPAR γ agonist	Inhibition of angiogenesis



???

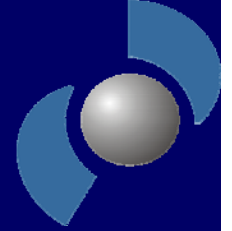
Alcune annose questioni...



Alcune annose questioni...



- Quali sono gli effetti collaterali?
- Ho febbre/influenza, posso continuare la terapia?
- Posso associare antibiotico/antiinfiammatorio?
- Posso programmare una gravidanza?
- Se salto un giorno che succede?
- Per quanto tempo devo fare questa cura?



Grazie per l'attenzione