

Psoriatická artritida pohledem dermatologa

Jiří Horažďovský

Setkání center biologické léčby Praha 26.3.2021

Disclosure

- AbbVie, Amgen, Eli – Lilly, Janssen, Novartis, Sanofi

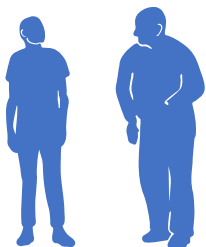
Psoriatická artritida - epidemiologie

Prevalence

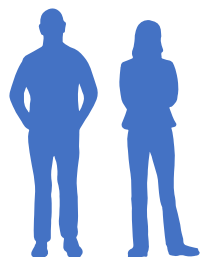
Celková prevalence PsA kolísá mezi **0.01- 0.2%** v závislosti na geografickém regionu⁴



Demografická distribuce



Vznik symptomů
30-50 let³



Poměr pohlaví
1:1 ¹



Rizikové faktory:^{1,2}



Výskyt v rodině



Prostředí



Kouření



Obezita



Stres



Nehtová psoriáza
(+PsO kštice, inversní)



Trauma

¹ Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2017;376(21):2095-2096.

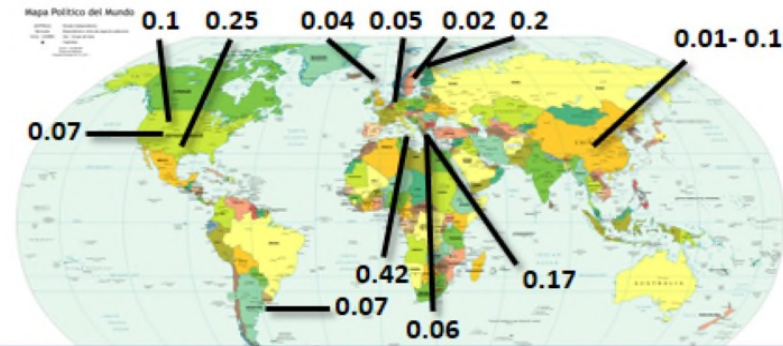
² Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273-2284.

³ Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. Arthritis. 2012;2012:176298.

⁴ Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global prevalence of spondyloarthritis: a systematic review and meta-regression analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(9):1320-1331.

Prevalence PSA v populaci

**Prevalence PSA
na 100 osob
celosvětově**



Study	Year	Country	Case Definition	Prevalence, %
Lomholt ^[a]	1963	Faroe Islands	Arthritis + psoriasis	0.04
van Romunde et al ^[b]	1984	Netherlands	Rheumatologist	0.05
Shbeeb et al ^[c]	2000	USA	Arthritis + psoriasis	0.1
Gelfand et al ^[d]	2005	USA	Patient report of PsA	0.25
Agari et al ^[e]	2013	USA	ICD-9 codes	0.07 (0.054-0.084)
Hellgren ^[f]	1970	Sweden	Arthritis + psoriasis	0.02
Alamanos et al ^[g]	2003	Greece	ESSG criteria	0.06
Andrianakos et al ^[h]	2006	Greece	Rheumatologist	0.17
Madland et al ^[i]	2005	Norway	Rheumatologist	0.2
Soriano et al ^[j]	2011	Argentina	CASPAR	0.07 (0.057-0.094)
Li et al ^[k]	2012	China	Arthritis + psoriasis	0.01-0.1

Slide provided courtesy of Dr Enrique Soriano.

a. Lomholt G. *Psoriasis*. 1963; b. van Romunde LK, et al. *Rheumatol Int*. 1984;4:55-60; c. Shbeeb M, et al. *J Rheumatol*. 2000;27:1247-1250; d. Gelfand JM, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:573; e. Agari MM, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:842-849; f. Hellgren L. *Acta Rheumatol Scand*. 1970;16:18-21; g. Alamanos Y, et al. *J Rheumatol*. 2003;30:2641-2644; h. Andrianakos A, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1549-1554; i. Madland TM, et al. *J Rheumatol*. 2005;32:1918-1922; j. Soriano ER, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:729-734; k. Li R, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:721-729.

PsA - patofyziologie

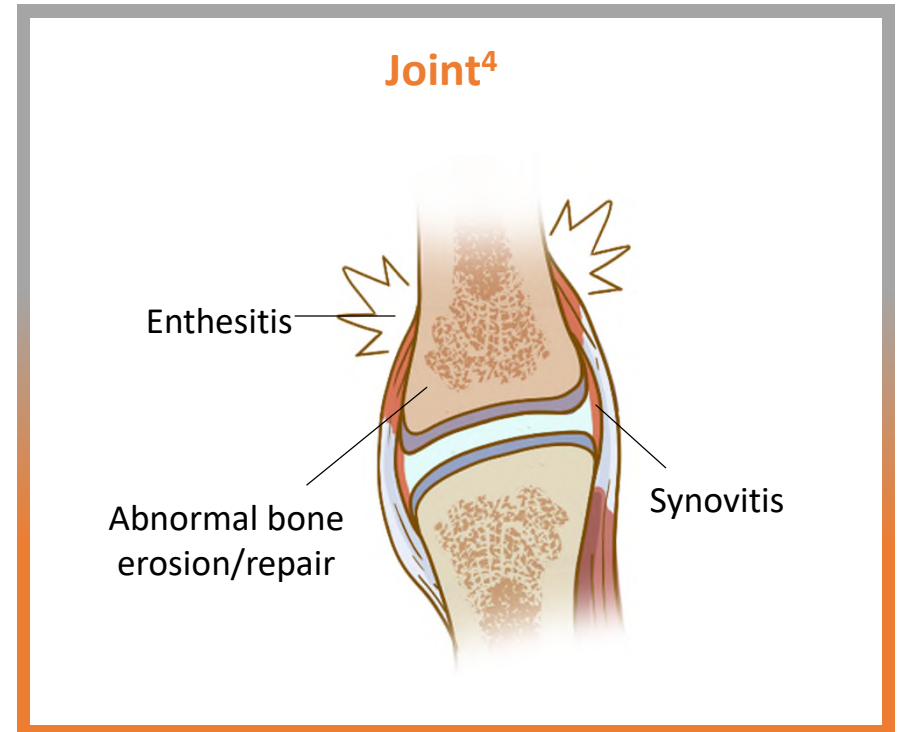


Psoriatická artritida (PsA) je chronické, imunitně podmíněné onemocnění, charakterizované muskuloskeletálním zánětem a je významnou komorbiditou u psoriázy¹



Nejdůležitější klinické projevy PsA jsou:

- Synovitida, zánět synoviální membrány¹
- Entezitida, zánět pojivové tkáně mezi šlachou nebo ligamentem a kostí v kloubu¹
- Abnormální kostní eroze a „oprava“ (přestavba kosti)^{2, 3}



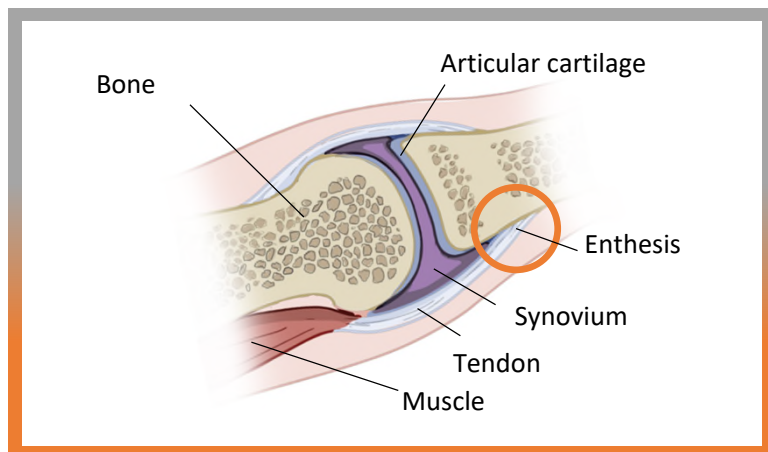
1 Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273-2284.

2 Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2017;376(21):2095-2096.

3 Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(1):66-75.

4 Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):731-741.

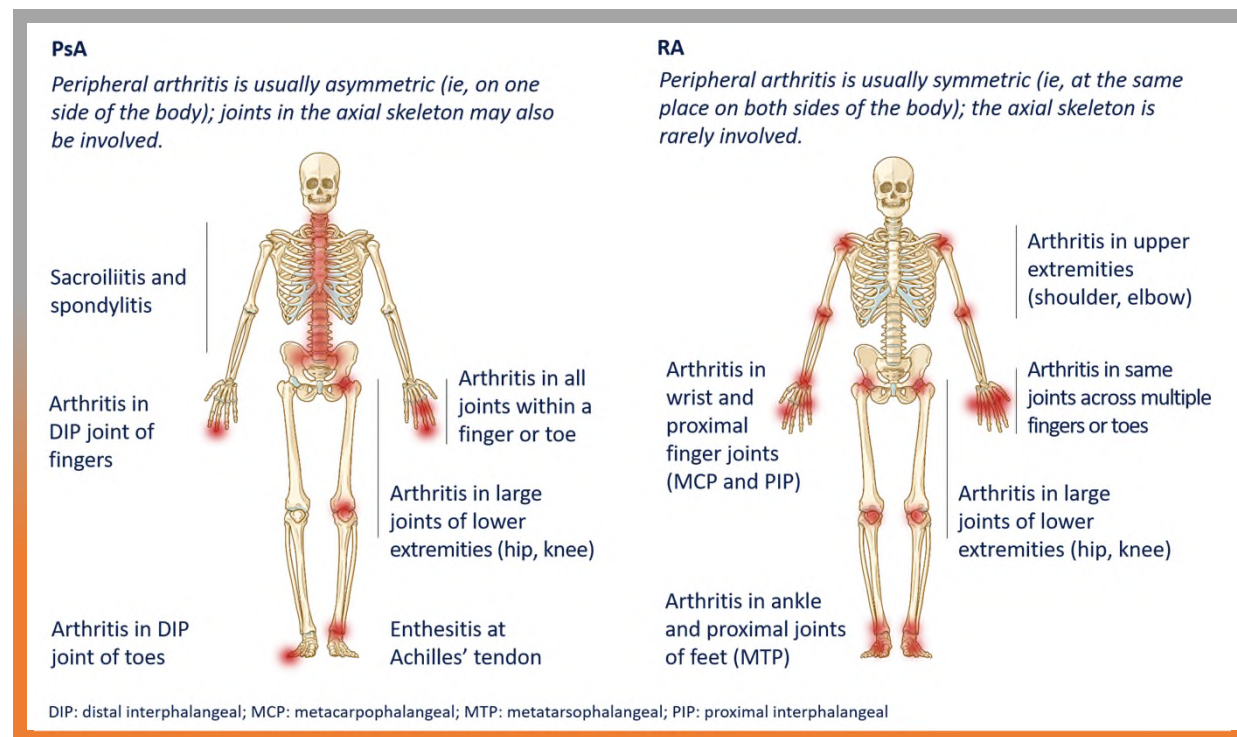
Jedním ze základních aspektů PsA je kostní eroze a novotvoření kosti



Postižení kloubů v PsA¹

- Zmenšení kostní štěrbiny²
- Eroze kosti v kloubu³
- “tužkovité” deformity³
- Akrolýza (rezorpce distálního falangu v kloubu)²
- Formace nové kosti⁴
 - Při úponu šlach a vazů v kloubu
 - Ankylóza⁴

PsA  RA + PsO



¹ Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2095-2096

² Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):851-864

³ Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(4):338-343

⁴ Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):221

⁵ Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000656.

Společné znaky (domény) a heterogenita PsA

Periferní arthrititis



Enthesitis



Kožní postižení (PsO)



Změny nehtů



Dactylitis



Axiální postižení



Periferní arthrititis:^{11,12} Výskyt u více jak **90%** pacientů s PsA.



Enthesitis:^{7,10} Klasický nález u PsA, způsobený zánětem úponu (pojivová tkáň mezi šlachou a kostí). Výskyt u **35%-54%** pacientů.¹



Kožní postižení (psoriasis):¹⁻⁴ PsA se vyskytuje u 30% pacientů s psoriázou; psoriáza může předcházet arthritisu nebo se objevit následně. Výskyt u **69%-98%** pacientů s PsA a může být i lehkého stupně.



Psoriatické postižení nehtů^{4,13,14} představuje významný prediktor PsA u pacientů s psoriázou. Výskyt u **44%-83%** pacientů s psoriázou.



Dactylitis:⁷⁻⁹ Výskyt u **16%-49%** pacientů s PsA.

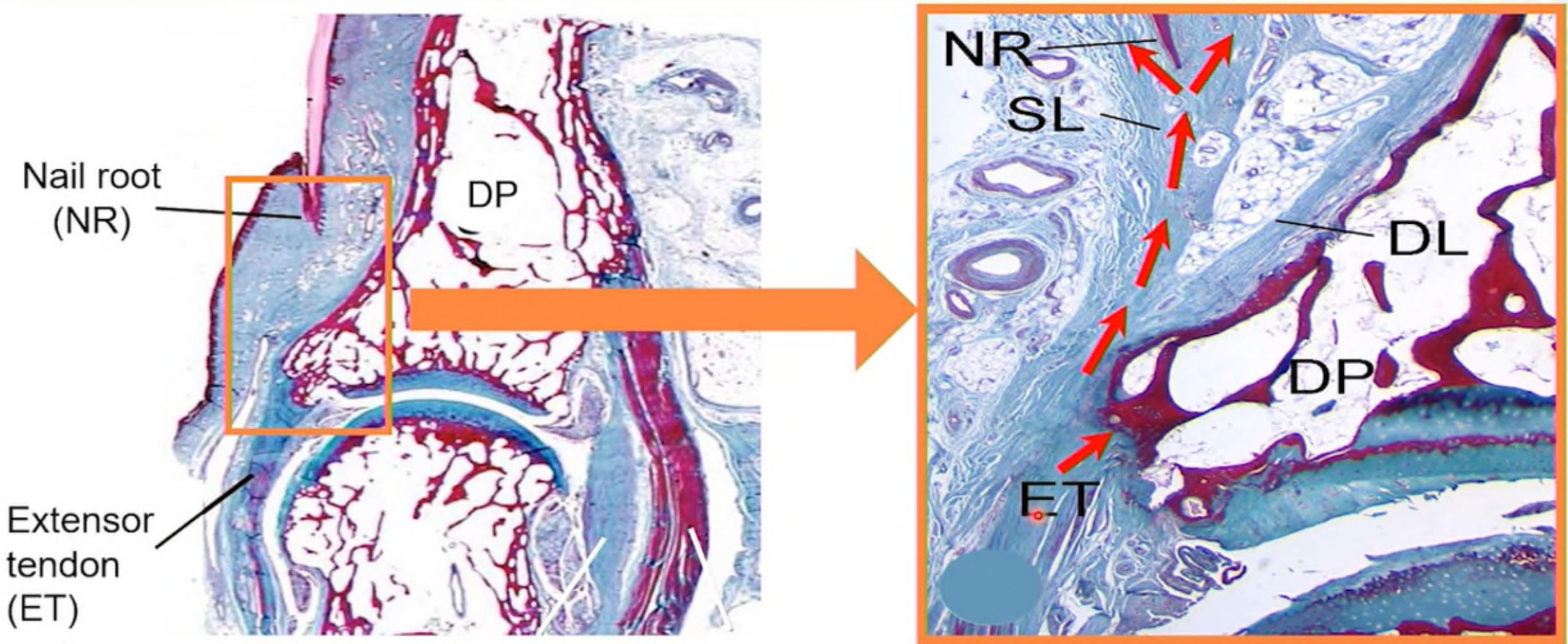


Axiální postižení:⁵⁻⁶ Projevuje se bolestí zad a limitacemi pohybu. Výskyt u **15%-50%** pacientů s PsA.

1. Ritchlin et al. N Engl J Med. 2017;376(21):2095-2096; 2. Ogdie et al. Ann Rheum Dis. 2019;78(suppl2): A922; 3. Boehncke et al. European Congress of Rheumatology; June 13-16, 2018; Amsterdam, Netherlands; 4. Mease et al. RMD Open. 2019;5(1):e000867; 5. Ritchlin et al. Ann Rheum Dis. 2009;68(9):1387-1394; 6. Baraliakos et al. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(5)(suppl 93):S31-S35; 7. Veale and Fearon. Lancet. 2018;391(10136):2273-2284; 8. Taber's Cyclopedic Medical Dictionary. 20th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 2005; 9. Kaeley et al. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(2):263-273; 10. Polachek et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(11):1685-1691; 11. Mease. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(suppl 11):S64-85; 12. Gladman et al. Q J Med. 1987;62(238):127-141; 13. Sobolewski et al. Reumatologia. 2017;55(3):131-135; 14. Williamson et al. Rheumatology (Oxford). 2004;43(6):790-794.

1. Ritchlin C et al. New Engl J Med. 2017; 376: 957-970

DIP kloub, nehtová ploténka a šlacha jsou anatomicky ve spojení



CASPAR kritéria diagnostiky psoriatické artritidy



Zánětlivé kloubní onemocnění (klouby, páteř, enthesy), se 3 nebo více body z následujících:

1 Evidence psoriázy

- a. Psoriatická ložiska přítomná na kůži
- b. PsO v osobní anamnéze
- c. Výskyt PsO v rodině, u prvo nebo druhostupňového příbuzného



2 Psoriatická nehtová dystrofie

Onycholýza, pitting (tečkování), hyperkeratóza, olejové skvrny, hemoragie etc.



4 Daktylitida

- a. Současná Buřtíkový (párkový) otok prstu
- b. V minulosti Daktylitida dg. revmatologem



3 Negativní revmatoidní faktor



5 Radiologická evidence juxta-artikulární formace nové kosti

Definovaná jako osifikace kloubních okrajů na RTG snímku ruky nebo chodidla (ale ne tvorba osteofytů)



Diagnostika PsA¹ – PsA je stále poddiagnostikovaná

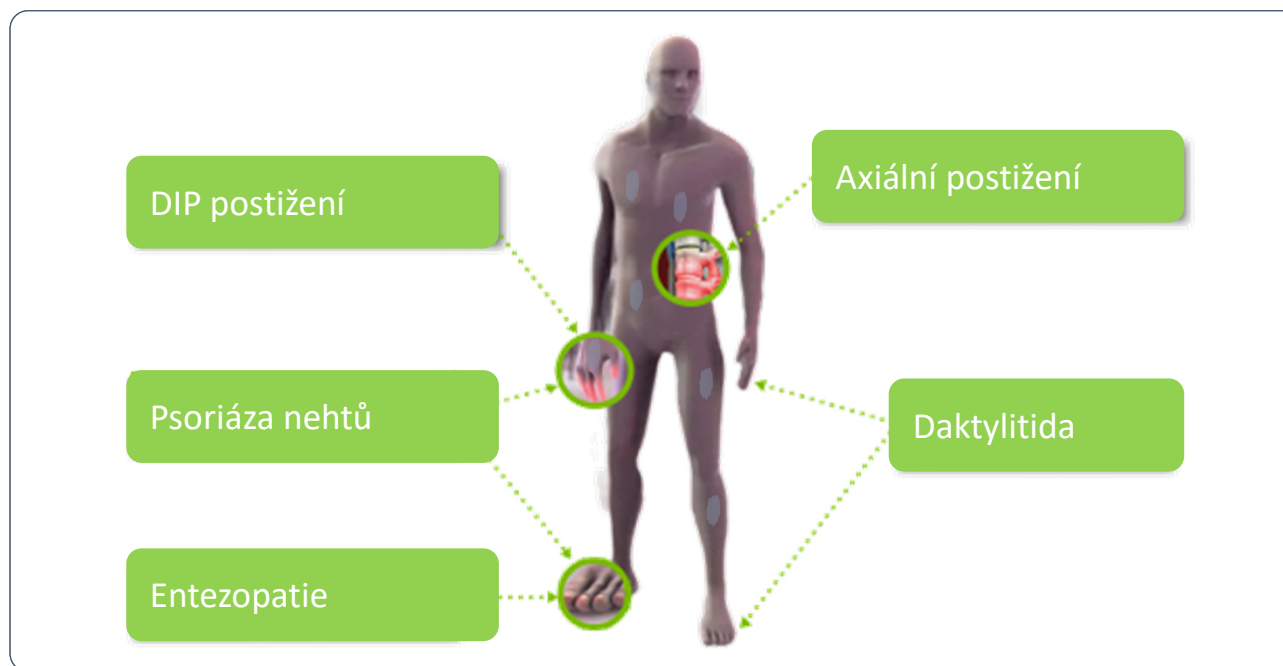
 Klinické známky	 PsA
---	---

Psoriáza	+
Nehtová dystrofie	+
Entezitida	+
Daktylitida	+
Postižení periferních kloubů	+
Postižení axiálních kloubů/spondylitida	+
Ranní ztuhlost	+
Pozitivita revmatoidního faktoru ^a	–

Co hodnotí revmatolog?

Specifické radiografické projevy PsA¹

- Osteolýza
- **Pencil-in-cup** deformity prstů
- Spondylitida
- Ankylóza



1. Mease P, Armstrong A. Drugs 2014;74:423-411

2. Gottlieb et al. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):851-864

Diagnostika PsA¹ – PsA je stále poddiagnostikovaná

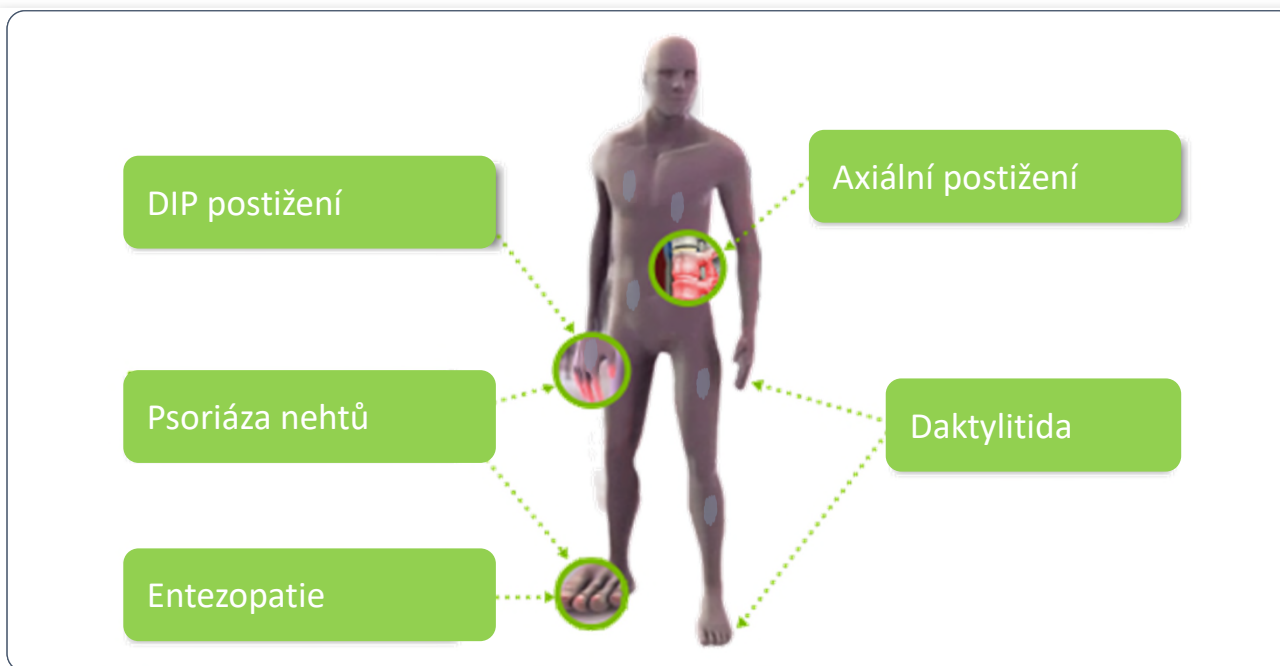
Co hodnotí dermatolog?

Zejména kožní postižení a změny nehtů

Kožní symptomy předchází kloubním symptomům přibližně u **80-84%** pac^{3,4}

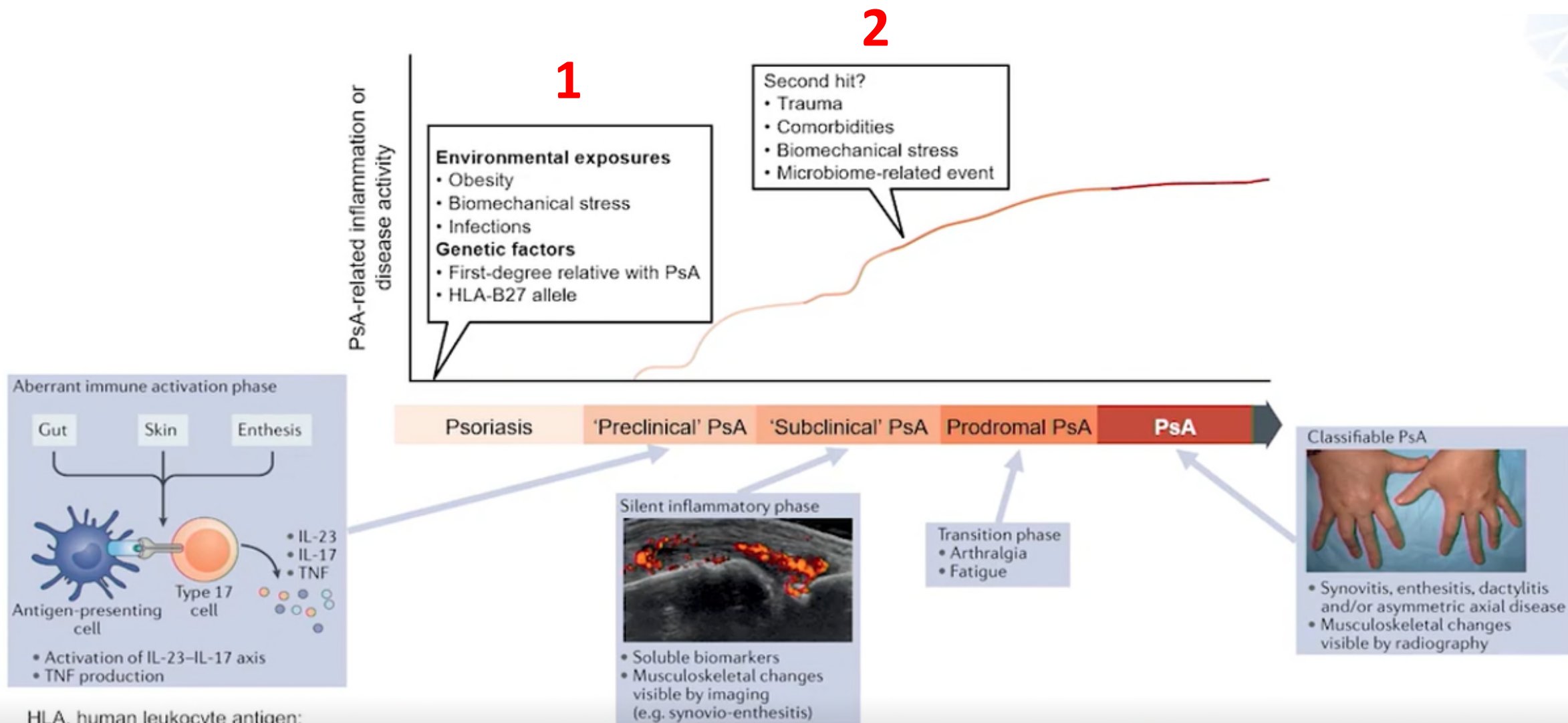
Observační studie u dermatologů: 48 klinik; >1500 PsO pacientů, **21% s PsA a 85% případů PsA byla nově diagnostikovaná**⁵

 Klinické známky	 PsA
Psoriáza	+
Nehtová dystrofie	+
Entezitida	+
Daktylitida	+
Postižení periferních kloubů	+
Postižení axiálních kloubů/spondylitida	+
Ranní ztuhlost	+
Pozitivita revmatoidního faktoru ^a	–



1. Mease P, Armstrong A. Drugs 2014;74:423-411; 2. Gottlieb et al. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):851-864; 3. Brockbank and Gladman. *Drugs*. 2002;62:2447–2457
4. Gottlieb et al. *J Dermatolog Treat* 2006;17:343–352/279–287; 5. Reich et al. *Br J Dermatol* 2009;160:1040–1047.

Vývoj PSA z psoriázy probíhá ve fázích



HLA, human leukocyte antigen;
IL, interleukin; PsA, psoriatic arthritis;
TNF, tumor necrosis factor.

Při progresi psoriatického onemocnění narůstá jeho tíže a riziko mortality



Včasná léčba PSA
může pacientům
zajistit **lepší QoL** a
ochránit před
funkčním
poškozením ²

1. Gladman DD et al. Ann Rheum Dis 2005, 64(Suppl 2): ii 14-17

2. Lloyd P et al. Arthritis 2012, 2012, 176298

Pozdní diagnóza PsA je asociovaná s horšími dlouhotrvajícími následky

Klinické následky u >6-měsíčního zpoždění diagnózy



Erosive disease

- OR = 4.6



Deformed joints

- OR = 1,1



Arthritis mutilans

- OR = 10.6



Sacroiliitis

- OR = 2.3



Functional disability

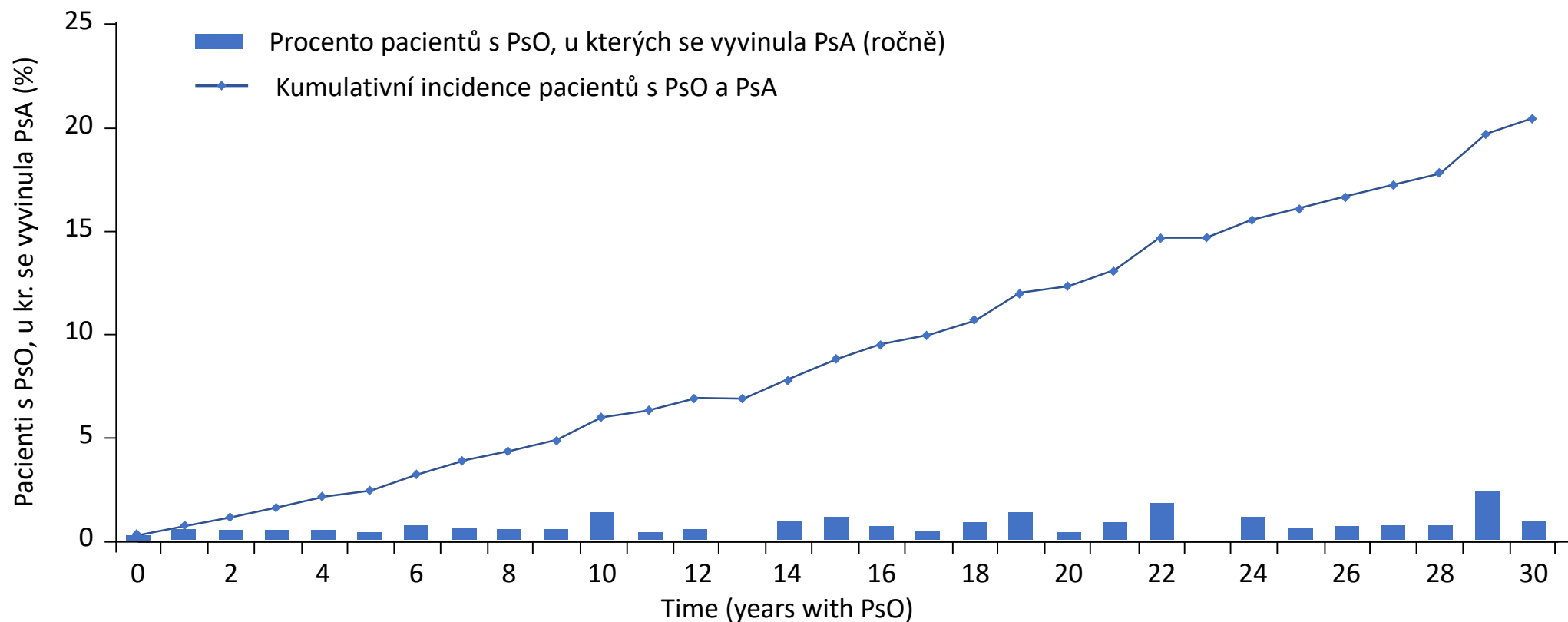
- OR = 2.2



Drug-free remission

- OR = 0.4

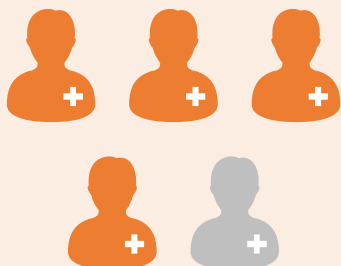
Prevalence PsA u pacientů s PsO narůstá v čase



- Incidence PsA u pacientů s PsO zůstává konstantní na 74/1000 pacientů ročně
- ALE! Kumulativní incidence PsA narůstá v čase od diagnostikování PsO

Kůže & klouby: závažnost obou onemocnění **NEKORELUJE**

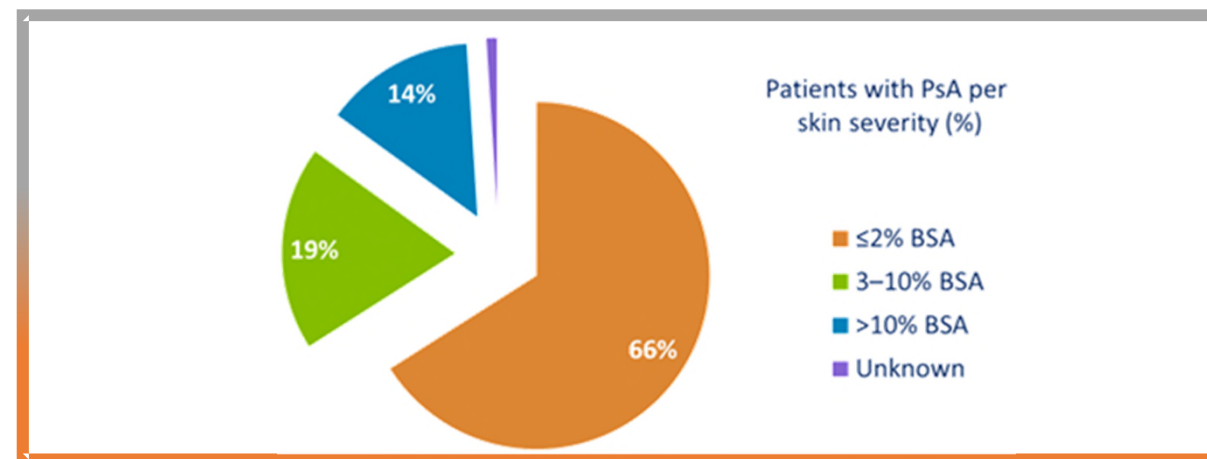
Většina pacientů s psoriatickou artritidou má pouze **mírnou** nebo **středně těžkou** formu psoriázy



4 z 5 pacientů s psoriatickou artritidou mají pouze mírnou formu PsO;



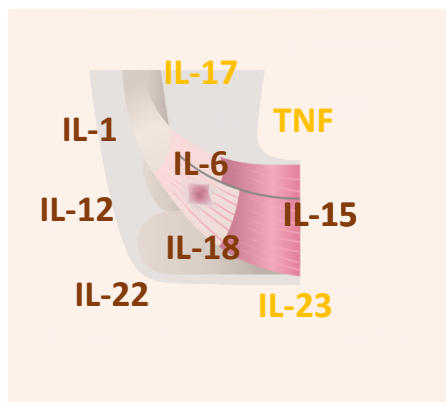
1 z 5 pacientů má středně těžkou až těžkou PsO^{1,2}



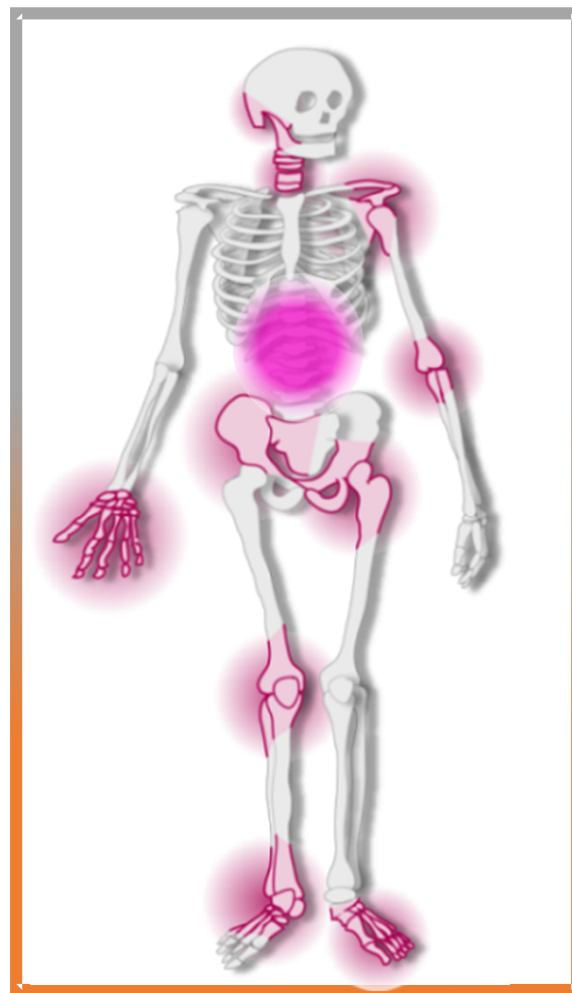
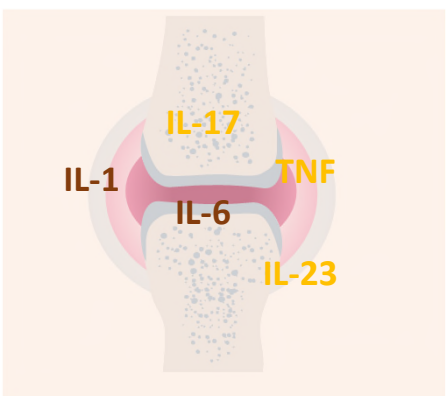
Role IL-23 v PsA

Rozdílná klinická manifestace PsA díky regulaci specifických prozánětlivých cytokinů

Entesitida



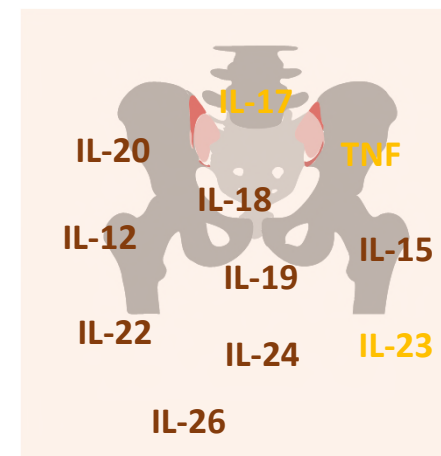
Periferní artritida



Kožní léze PsO

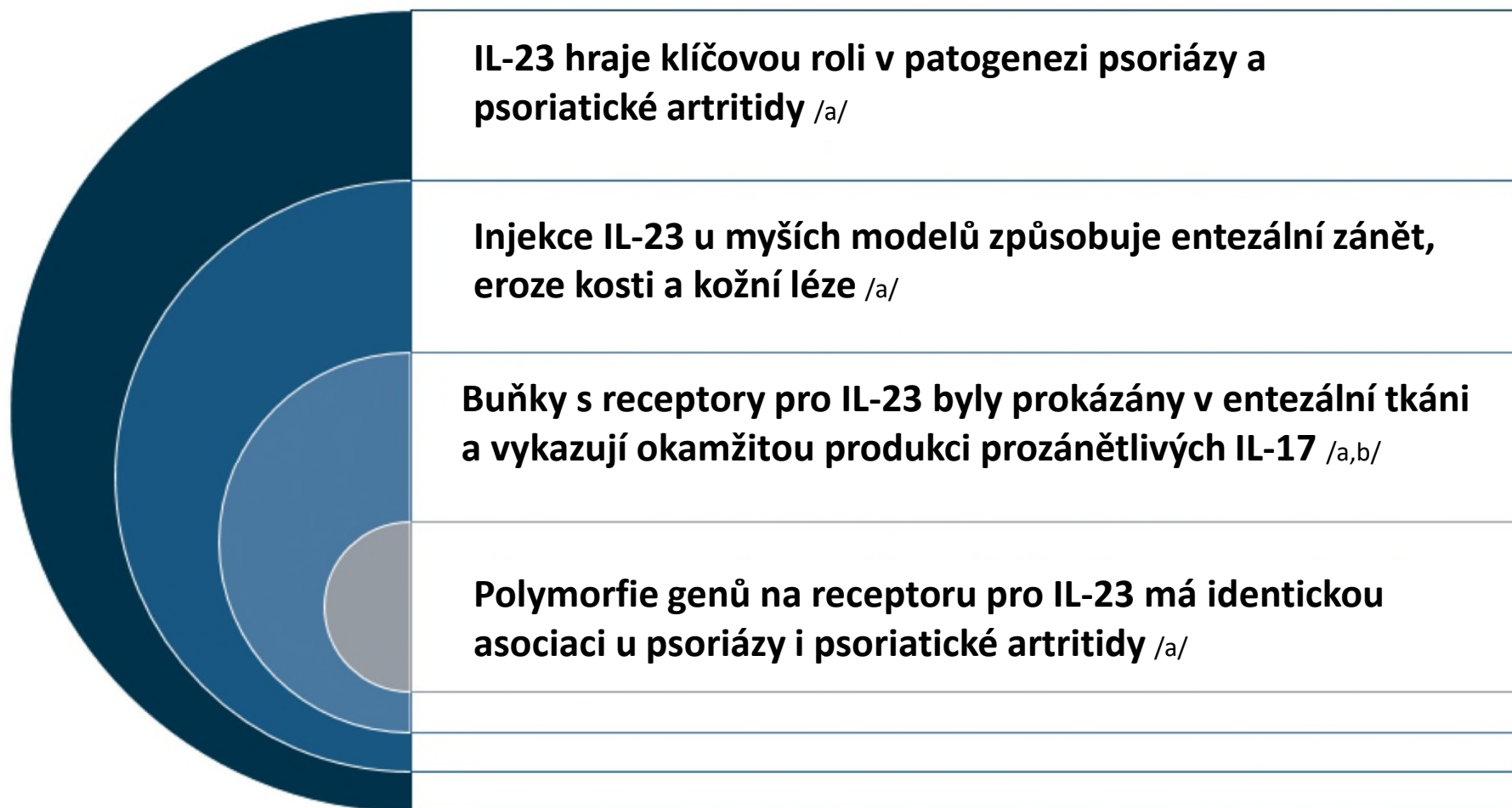


Axiální postižení
Kostní eroze
Kostní formace



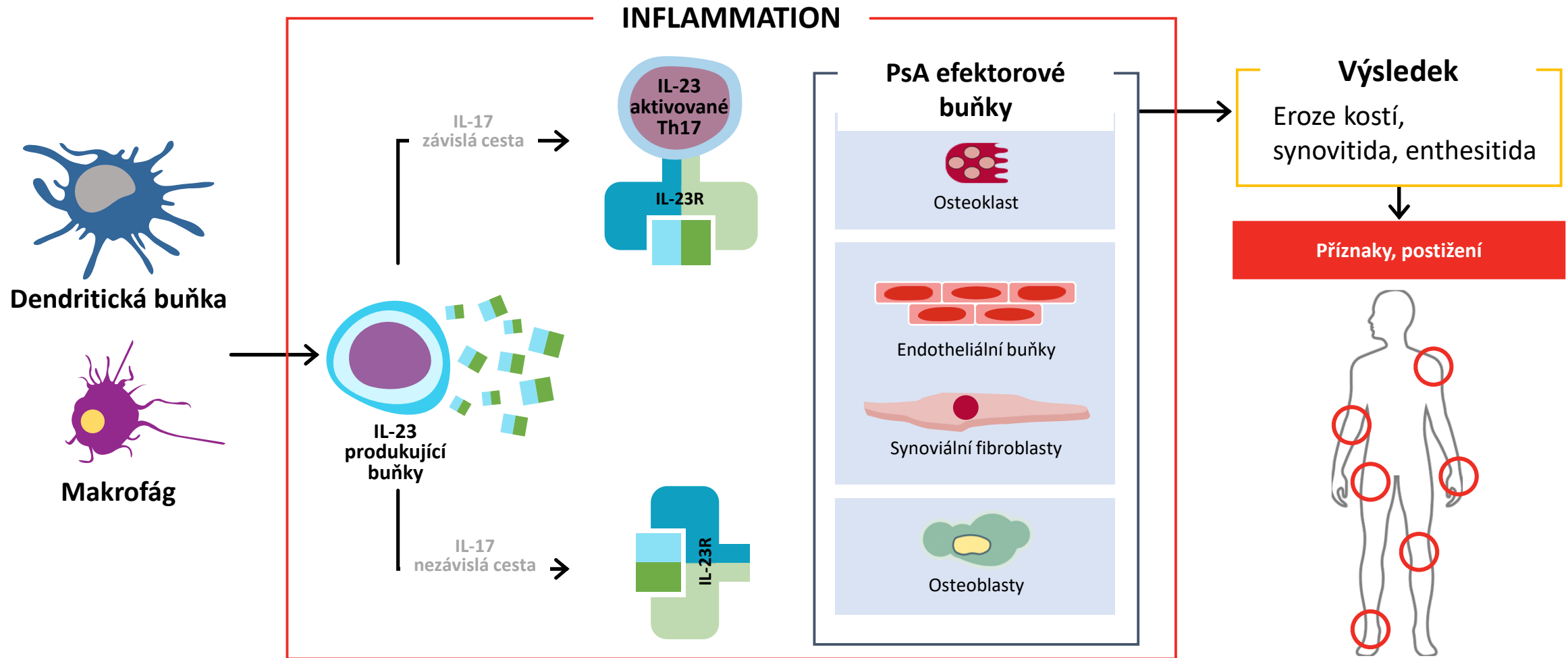
C.T. Ritchlin 2017, NEJM, 376;10
G. Orsolini 2020, Clinical Rheumatology,
<https://doi.org/10.1007/s10067-020-04930-x>
R. Lories 2012, Nat Rev, Vol 18, No 7
D.J. Veale 2019 Rheumatology 58:197-205
G. Schett 2017, Nat Rev Rheumatology, Vol 13, 731
E. Lubberts 2015, Nat. Rev. Rheumatology, Vol 11, 415–429
J. Sieper 2019, Nat Rev Rheumatology, Vol 15, 747
D. G. McGonagle 2019, Ann Rheum Dis 2019;78:1167–1178
T. W. Kragstrup 2019, Frontiers in Immunology, Vol 9, Art 2226

IL – 23 u psoriatické nemoci

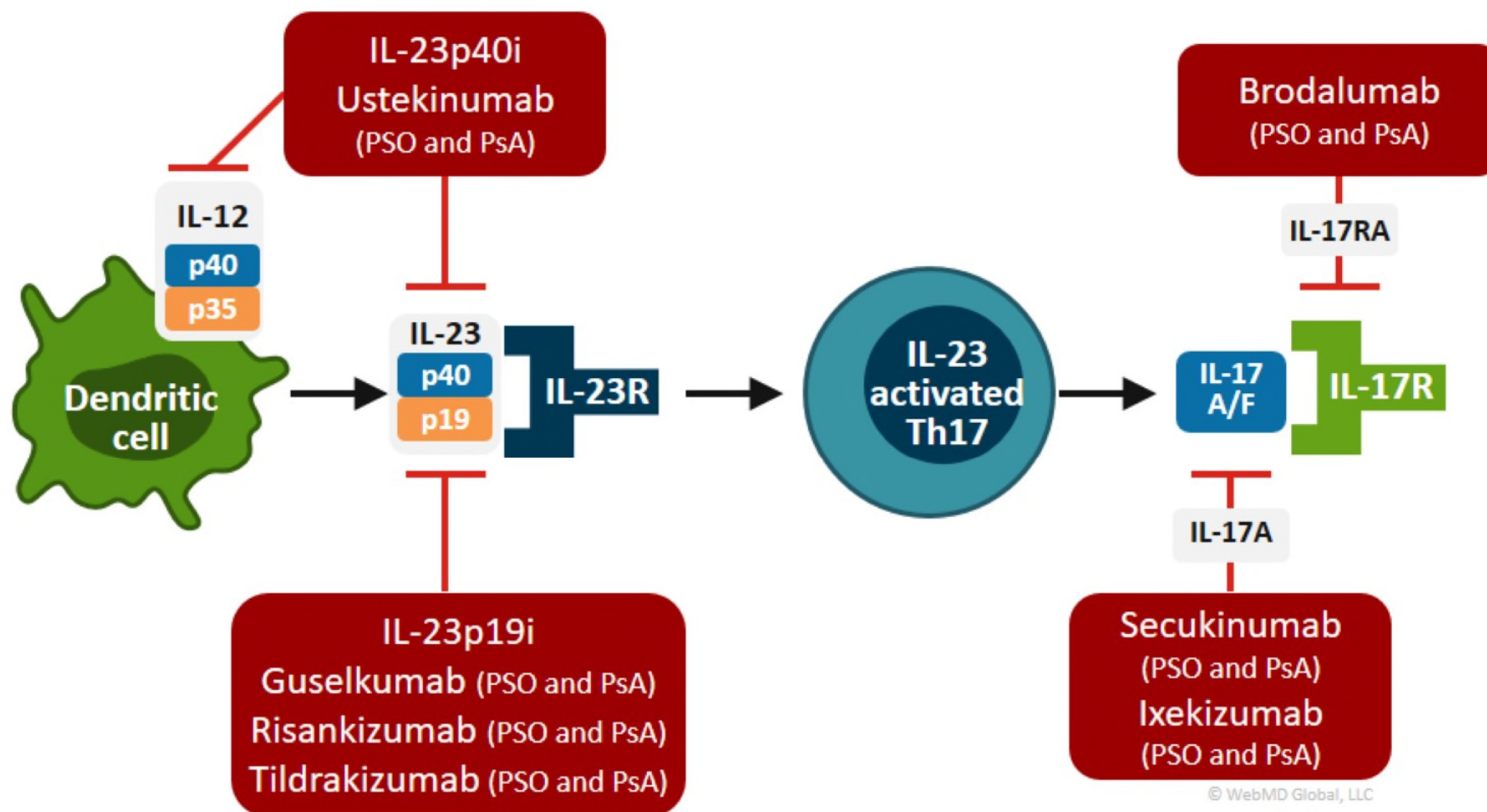


Fokus na IL-23 v PsA:

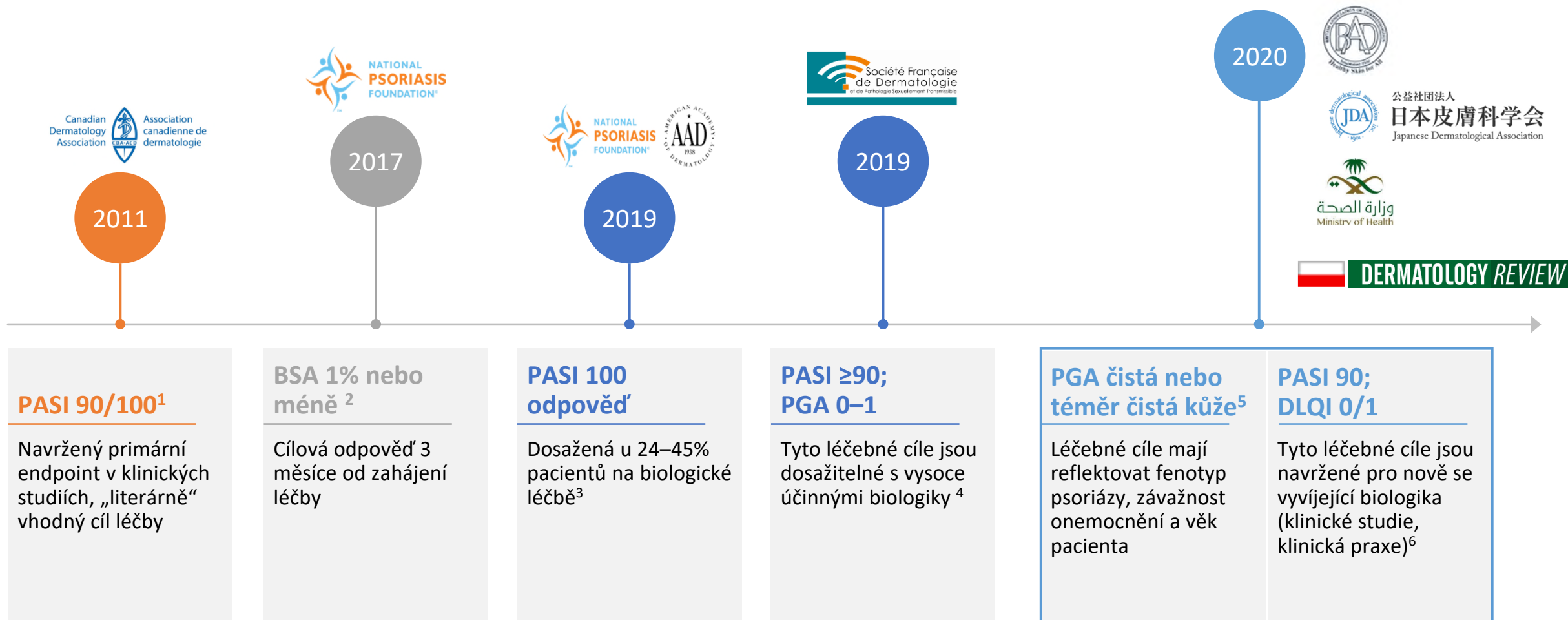
IL-23 je zvýšený v synoviální tkáni, synoviální tekutině a entezách (pojivová tkáň mezi šlachou, ligamentem a kostí)



Biologická léčba na ose IL-23 a IL-17



Guidelines doporučují vyšší léčebné cíle (čistá/téměř čistá kůže)



BSA, body surface area; PASI, Psoriasis Area Severity Index; PGA, Physician Global Assessment.

1. Papp AK, et al. J Cutan Med Surg 2011;15:210–9; 2. Armstrong A, et al. J Am Acad Dermatol 2017;76:290–8; 3. Menter A, et al. J Am Acad Dermatol 2019;80:1029–72; 4. Amatore F, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33:464–83; 5. Smith C, et al.

Br J Dermatol 2020. doi: 10.1111/bjd.19039 [Epub ahead of print]; 6. Saeki H, et al. J Dermatol 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15196. [Epub ahead of print]

Očekávaná terapeutická odpověď se liší u PsO a PsA

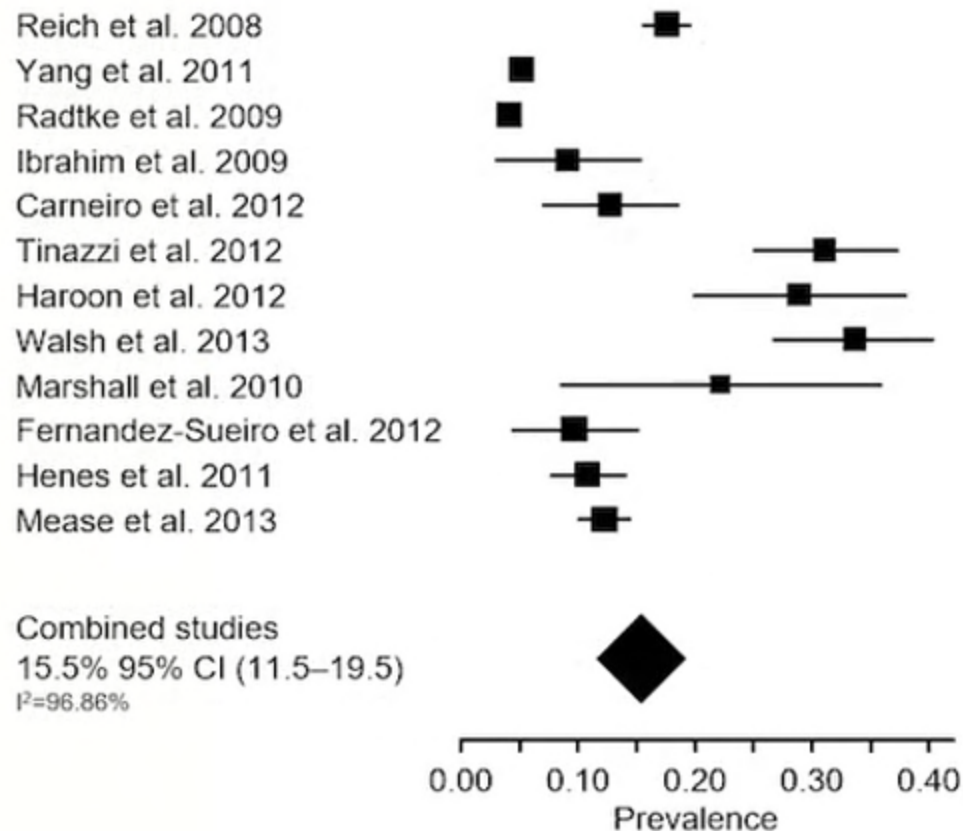
**Cutaneous psoriasis
achieves PASI 100
responses in approx 50%
to IL-23 and IL-17
inhibitors but not TNF
inhibitors**

**PsA achieves
ACR70 responses
< 20% to IL-23 and
IL-17 inhibitors
and TNF inhibitors**



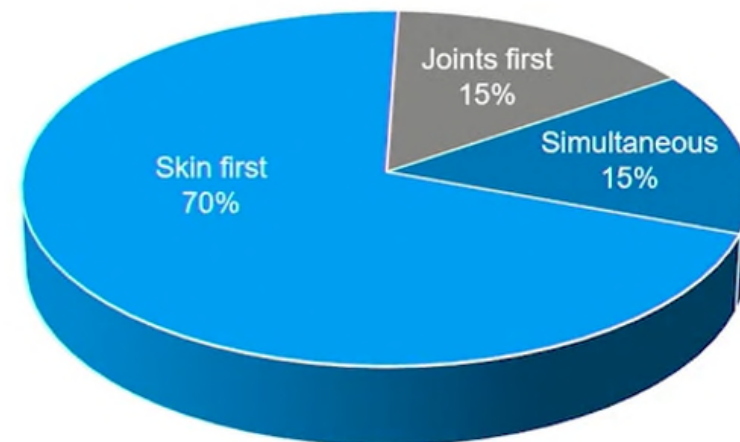
Prevalence nedagnostikované PSA mezi psoriatickými pacienty: systematický přehled a meta-analýza

15,5% pacientů s psoriázou má nedagnostikovanou PSA ¹



- Dermatolog má ideální pozici v diagnostice PSA u většiny pacientů ²
- V průměru trvá **12 let** od objevení psoriázy k prvním symptomům PSA ³
- Jen u 30% pacientů s PSA arthritida předchází nebo je simultánní s objevením psoriázy ⁴

Appearance of symptoms in patients with PsA³



1. Villani et al. J Am Acad Dermatol 2015; 73: 242-8
2. Chang CA et al. Nat Rev Rheum 2011; 7: 588-98
3. Gottlieb AQB et al. J Dermatol Treat 2006; 17: 343-52
4. Gladman DD. Ann Rheum Dis 2006; 65 Suppl 3: iii22-4

Zlepšený screening (včetně dermatologů) může snížit zpoždění diagnostiky PsA

Značné množství pacientů s psoriázou léčených dermatology mají nediodnostikovanou/poddiagnostikovanou PsA

Dotazníky

- **GEPARD² and PEST³**

Vhodné k použití u dermatologů

Screeningové
strategie

Biomarkery

- **Genetické (eg. IL12b SNP)**
- **CRP**
- **zobrazovací (MRI, UZ)⁴**

SNP, single nucleotide polymorphism; GEPARD, GERman Psoriasis ARthritis Diagnostic;
PEST, Psoriasis Epidemiology Screening Tool

¹Mease et al. JAAD 2013;69:729–735

²Härle et al. Z Rheumatol 2009;DOI 10.1007/s00393-009-0462-2

³Helliwell. J Rheumatol 2011;38:551-552

⁴Haddad and Chandran. Curr Rheumatol Rep 2012;14:358–363

Screeningové dotazníky

GEPARD: GERman Psoriasis ARthritis Diagnostic¹

PEST: Psoriasis Epidemiology Screening Tool²

GEPARD – Detektion einer Arthritis bei Psoriasis Patienten
PD. Dr. med. P. Härle

Fragebogen für Patienten mit Psoriasis

Vor- und Nachname : _____ Datum: _____
Geburtsdatum : _____
Telefonnummer : _____
Praxis / Ambulanz : _____

Bitte kreuzen Sie entweder „JA“ oder „Nein“ an.

- Haben Sie schon einmal Gelenkschmerzen gehabt, die mit einer Schwellung eines Gelenkes einhergingen?
- War bei Ihnen schon einmal ein ganzer Finger oder Zeh da?
- Haben Sie schon einmal Gelenkschmerzen gehabt, die mit einer Rötung eines Gelenkes einhergingen?
- A Fühlten sich schon mal Ihre Gelenke nach dem Aufwachen morgens steif an?
B Wenn ja, wie lange hielt / hält diese Steifigkeit an?
- Haben Sie schon einmal daran gedacht, dass Sie an einer Gelenkerkrankung leiden könnten?
- Haben Sie schon einmal einen Arzt wegen Gelenksbeschwerden kontaktiert?
- Wurde bei Ihnen jemals die Diagnose einer Arthritis gestellt?
- Haben Sie schon einmal Medikamente zur Behandlung von Gelenkschmerzen eingenommen?
- Litten Sie schon einmal an mindestens 3 Tagen der Woche an Rücken- oder Gesäßschmerzen?
Wenn ja, waren oder sind diese Rücken- oder Gesäßschmerzen
10. ...in den frühen Morgenstunden am schlimmsten?
11. ...bessern sich diese bei Bewegung?
12. ...dauern diese in Ruhe an?
13. ...gehen diese mit einer Steifigkeit am Morgen einher?
- Wenn Sie eine der Fragen mit „JA“ beantwortet haben:
Seit wann haben Sie diese Beschwerden?

Mehr als 1 Woche	Mehr als 1 Monat	Mehr als 3 Monate	Mehr als 6 Monate	Mehr als 1 Jahr	Mehr als 3 Jahre	Mehr als 5 Jahre
------------------	------------------	-------------------	-------------------	-----------------	------------------	------------------

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an.

Měl/a jste někdy otoky kloubu nebo kloubů?

Řekl Vám někdy lékař, že máte artritidu?

Máte dolíčkování nehtových plotének?

Měl/a jste někdy bolesti paty?

Měla/a jste někdy prst nebo palec kompletně oteklý a bolestivý z nejasné příčiny?

	NO	YES
Have you ever had a swollen joint (or joints)?		
Has a doctor ever told you that you have arthritis?		
Do your finger nails or toe nails have holes or pits?		
Have you had pain in your heel?		

ANO

NE

used you discomfort

LEFT

shoulder

Elbow

Wrist

Hand /

Fingers

Thumb

Foot / Toes

Foot / Toes

Figure 1. The PEST screening questionnaire for psoriatic arthritis (in people with psoriasis). Score 1 point for each question answered in the affirmative. A total score of 3 or more indicates psoriatic arthritis (sensitivity 0.97, specificity 0.79, positive predictive value 0.65, negative predictive value 0.99). From Ibrahim, et al. Clin Exp Rheumatol 2009;27:469-74; with permission.

1 Härle et al. Z Rheumatol. 2010 Mar;69(2):157-60, 162-3

2 Ibrahim et al. Clin Exp Rheumatol. 2009 May-Jun;27(3):469-

Pacient s psoriázou, suspektní z PSA, indikovaný k revmatologovi



Inhibitory IL- 23 u PSA:

	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab	Mirikizumab
Phase 2	Complete ^[a,b]	Complete ^[f]	Complete	NR
Phase 3	DISCOVER-1 ^[c] DISCOVER-2 ^[d,e]	INSPIRE 1 ^[g] INSPIRE 2 ^[h]	KEEPSAKE 1 ^[i] KEEPSAKE 2 ^[j]	NR
Primary endpoint	ACR20 at wk 24	ACR20 at wk 24	ACR20 at wk 24	NR
Dosing	100 mg q4w 100 mg q8w	100 mg q4w to wk 24, then q12w	150 mg	NR
Regulatory approval	Yes	No	No	No

a. Deodhar A, et al. *Lancet*. 2018;391:2213-2224; b. Mease PJ, et al. *RMD Open*. 2020;6:e001217; c. Deodhar A, et al. *Lancet*. 2020;395:1115-1125; d. Mease PJ, et al. *Lancet*. 2020;395:1126-1136; e. McInnes IB, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2020. [Epub ahead of print]; f. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:145-146; g. NCT04314544; h. NCT04314531; i. NCT03675308; j. NCT03671148

Děkuji za pozornost.