

Νοσηρότητα και παράγοντες κινδύνου στην Ψωρίαση

Μαντέκου - Λεφάκη Ι. | Κρατική Δερματολογική Κλινική, Νοσ/μείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης

Περίληψη

Σαν συνοσηρότητα ορίζεται όταν σε σχέση με μία δεδομένη νόσο (ψωρίαση) συνυπάρχουν ένα ή περισσότερα νοσήματα τα οποία αφορούν το ίδιο (δέρμα) ή διαφορετικά όργανα. Στην ψωρίαση, η συνοσηρότητα συνδέεται με δύο διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Στην πρώτη, η οποία οφείλεται σε κοινή ιστολογική εικόνα, συμπεριλαμβάνονται η αρθρίτις, η νόσος του Crohn, και η σχετιζόμενη με την ψωρίαση φλυκταινώδης νόσος. Η δεύτερη, η συστηματική συνοσηρότητα, είναι απότοκος της χρονιότητας και της βαρύτητας της νόσου.¹ Αυτή συμπεριλαμβάνει το μεταβολικό σύνδρομο, αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και κατάθλιψης, καθώς και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και διαταραχές ύπνου.

Η παχυσαρκία, το αλκοόλ, το κάπνισμα, το στρες και τα συν-χορηγούμενα φάρμακα αναφέρονται ως παράγοντες κινδύνου στην ψωρίαση. Ο χειρισμός αυτών των παραγόντων κινδύνου μπορεί να αποκαλύψει νέες δυνατότητες για τη πρόληψη της νόσου.

Comorbidity and Risk Factors for Psoriasis

Mantekou-Lefaki I.

Summary

Comorbidity is defined as the occurrence of one or multiple disorder(s) in association with a given disease (psoriasis), involving the same (skin) or additional organs. In psoriasis, comorbidity may be related to two different pathogenetic pathways. In the first one, comorbidity involves a common histological image and includes arthritis, Crohn/s disease and pustular diseases associated with psoriasis. The second pathway, systemic comorbidity, resulting from lasting and severe disease, includes the metabolic syndrome, the increased incidence of cardiovascular disease and depression, as well as the chronic fatigue syndrome and sleeping disorders.

Obesity, alcohol, smoking, stress and medication are reported as risk factors for psoriasis. The management of these risk factors may reveal new possibilities for the prevention of the disease.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Συνοσηρότητα, ψωρίαση, παράγοντες κινδύνου

KEY WORDS • Comorbidity, psoriasis, risk factors

Σαν συνοσηρότητα ορίζεται όταν σε σχέση με μία δεδομένη νόσο (ψωρίαση) συνυπάρχουν ένα ή περισσότερα νοσήματα, τα οποία αφορούν το ίδιο (δέρμα) ή διαφορετικά όργανα. Οι συνυπάρχουσες αυτές παθήσεις δεν συνδέονται χρονικά, αλλά έχουν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς.¹

Η συνοσηρότητα παρουσιάζεται συνήθως σε σύνθετες παθήσεις και επηρεάζεται από πολλά γονίδια και άλλους παράγοντες. Συνήθως υπάρχει φλεγμώδης υπόστρωμα.¹

Εκτιμάται ότι 73% των ψωριασικών ασθενών μπορεί να έχουν τουλάχιστον μία διάγνωση συνοσηρότητας.² Η συνοσηρότητα προστιθέμενη στην επιβά-

ρυνση της νόσου υποβιβάζει την ποιότητα ζωής και λαμβάνεται υπόψη για τον καθορισμό της θεραπείας.

Στην ψωρίαση, η συνοσπρότητα διακρίνεται σε αυτή που οφείλεται σε κοινή ιστολογική εικόνα και είναι η αρθρίτις, η νόσος του Crohn, και η φλυκταινώδης νόσος η σχετιζόμενη με την ψωρίαση. Στην τελευταία συμπεριλαμβάνονται η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση, η παλαμο-πελματιαία φλυκταίνωση και η συνεχής ακροδερματίτις.¹¹

Μία άλλη ομάδα συνοσπρότητας στην ψωρίαση είναι η συστηματική συνοσπρότητα, η οποία είναι απότοκος της χρονιότητας και της βαρύτητας της νόσου. Αυτή συμπεριλαμβάνει το μεταβολικό σύνδρομο, αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και κατάθλιψης, καθώς και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και διαταραχές ύπνου. Οι αναμενόμενες και εκτιμώμενες συχνότητες συνοσπρότητας στην ψωρίαση διακρίνονται στο Διάγραμμα 1.1

ΣΥΝΟΣΠΡΟΤΗΤΑ ΜΕ ΚΟΙΝΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

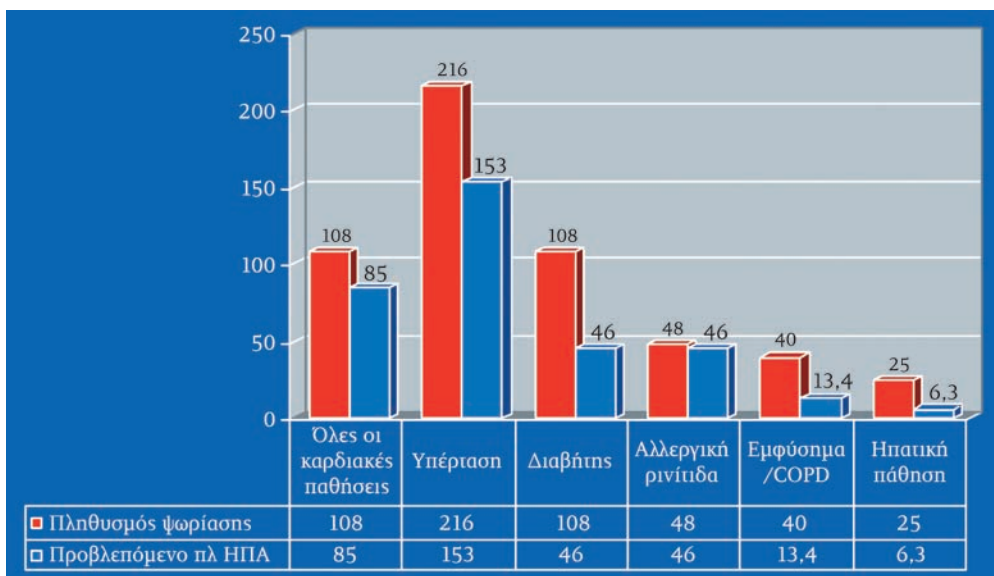
Η **ψωριασική αρθρίτιδα** ανήκει στις οροαρνητικές σπονδυλοαρθρίτιδες HLA- B27 μαζί με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, το σύνδρομο Reiter, την εντεροπαθητική αρθροπάθεια, την πρόσθια ραγοειδίτιδα, την νεανική σπονδυλοαρθρίτιδα την αδιαφοροποίητη σπονδυλοαρθρίτιδα και την μεμονωμένη περιφερική καταφυσίτιδα.¹

Η ψωριασική αρθρίτις στο 75-85% των περιπτώσεων έπεται της ψωρίασης και εμφανίζεται κατά μέ-

σο όρο 10 χρόνια μετά. Αφορά το 6-39% των ψωριασικών, κυρίως σε αυτούς που εμφανίζουν τύπου II-όψιμη ψωρίαση, σε ένα 15% στην κατά πλάκας ψωρίαση, ενώ η σταγονοειδής παρουσιάζει μόνο 5% αρθρίτιδα.¹ Αρχικά είναι ολιγοαρθρική και ασύμμετρη και αργότερα γίνεται πολυαρθρική και πλέον συμμετρική. Αφορά τα δάκτυλα, τα οποία μπορούν να πάρουν αλλαντοειδή εμφάνιση (δακτυλίτις), τους υμένες (υμενίτις), τις καταφύσεις (καταφυσίτις ή ενθεσοπάθεια). Τα συμπτώματα αφορούν κυρίως τον Ακίλλειο τένοντα, την είσοδο της πελματιαίας περιτονίας και δευτερευόντως τους επικουρικούς συνδέσμους πλευρών της σπονδυλικής στήλης και της πυέλου.

Η **νόσος του Crohn-ελκώδης κολίτις (NC)** δύσκολα αναγνωρίζεται από τους δερματολόγους ως συνοσπρότητα μια και είναι σπάνια νόσος με επίπτωση 0,1-0,3%. Εντούτοις σε ασθενείς με νόσο του Crohn παρουσιάζεται 7 φορές συχνότερα ψωρίαση. Το παθογόνο γονίδιο CARD-15 της NC εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16q21, στο ίδιο σημείο με την αντιγονική περιοχή PSORS8. Η αντιγονική περιοχή PSORS1 είναι μια HLA αντιγονική περιοχή στο χρωμόσωμα 6p21, πολύ κοντά στην περιοχή 6p23 όπου υπάρχει, το χαρακτηριστικό για την NC, 1BD3. Και τα δύο νοσήματα χαρακτηρίζονται από αύξηση των Th1 κυττοκινών, με προεξάρχουσα την αύξηση του TNF-α.¹

Η **γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση του von Zumbusch** περιγράφηκε αρχικά σαν μορφή ψωρίασης, σήμερα όμως υπάρχουν πολλοί που την θεωρούν μία ιδιαίτερη οντότητα ή σαν την εμφάνιση φλυκταινώδους εξανθήματος σε όχι φλυκταινώδη



Διάγραμμα 1 – Αναμενόμενες και εκτιμώμενες συχνότητες συνοσπρότητας στην ψωρίαση.²

ψωρίαση και οφείλεται είτε στη λήψη φαρμάκων, είτε στην απότομη διακοπή φαρμάκων π.χ. όπως τα στεροειδή.¹

Όσον αφορά την **παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση** φαίνεται ότι υπάρχει μία συζήτηση για τη σχέση της με την ψωρίαση. Είναι γνωστό ότι σε ένα 24% υπάρχει οικογενές ιστορικό ψωρίασης και στο 7% συνυπάρχει με ψωρίαση. Εντούτοις, η απουσία γονιδιακών δεικτών, όπως το PSORS1 και η απουσία κλασικών HLA και των αλληλικών ποικιλιών τους (Cw*6, HCR*WWCC, CDSN*5), συνηγορούν στο χαρακτηρισμό της σαν αυτοτελές νόσημα.^{3,4}

Η **συνεχής ακροδερματίτις** σπάνια μεταπίπτει σε γενικευμένη ψωρίαση και δεν ελέγχεται με τις συνήθεις αντιψωριασικές θεραπείες, ενώ η απουσία γονιδιακών δεικτών και κλασικών HLA απομακρύνουν από την άποψη ότι αποτελεί μορφή ψωρίασης.¹

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Το **μεταβολικό σύνδρομο** χαρακτηρίζεται από κεντρική παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία (με αύξηση κυρίως της LDL), υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη. Οι ανωμαλίες στα λιπίδια στους ασθενείς με ψωρίαση, φαίνεται, ότι είναι γενετικά καθορισμένες και όχι

επίκτητες.⁵ Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το αυξημένο σωματικό βάρος συνδέονται με τη σοβαρή ψωρίαση.⁶ Παραθέτουμε πίνακα συγκριτικών ορισμών για το μεταβολικό σύνδρομο (Πίνακας 1).⁷

Ο κίνδυνος εμφάνισης **αρτηριακών και φλεβικών αγγειακών παθήσεων** (μυοκαρδιακό έμφραγμα, θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) είναι κατά 2,2 φορές αυξημένος, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση. Σουηδική μελέτη σε 5000 νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση έδειξε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου κατά 50%.⁷

Η καρδιαγγειακή νόσος και η ψωρίαση έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ, η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και οι ανωμαλίες λιπιδίων. Οι προφλεγμονώδεις κυττοκίνες TNF-α, IL-1, IL-6 μέσω της χρόνιας φλεγμονής προκαλούν ενδοθηλιακές βλάβες στα αγγεία.¹ Θεραπευτικές αγωγές όπως η κυκλοσπορίνη και η ασιτρετίνη μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αγγειακής νόσου.⁸

Η ψωρίαση μπορεί να αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το σχετικό ρίσκο (RR) ήταν μεγαλύτερο για τους νέους ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση.⁹ Επίσης πολυπα-

Πίνακας 1

Σύγκριση ορισμών για το μεταβολικό σύνδρομο

WHO, 1999

Διαβήτης ή μειωμένη γλυκαιμία νηστείας ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή ανοχή στη γλυκόζη (υπερινσουλιναϊμική, ευγλυκαιμική καθήλωση της γλυκόζης σε ελάχιστο 25%). Πάνω από 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω:
Παχυσαρκία: BMI >30 ή αναλογία μέσης-γοφών >0,9 (άνδρες) ή >0,85 (γυναίκες)
Δυσλιπιδαιμία: Τριγλυκερίδια $\geq 1,7$ mmol/L ή HDL χοληστερόλη <0,9 (άνδρες) ή <1,0 (γυναίκες) mmol/L
Υπέρταση: πίεση αίματος >140/90 mm Hg
Μικρολευκωματινουργία: έκκριση λευκωματίνης >20 $\mu\text{g}/\text{min}$

Eur. Gr St. of Ins. Resist.

Αντοχή στην ινσουλίνη-**υπερινσουλιναϊμία:** το μέγιστο 25% των τιμών ινσουλίνης νηστείας από μη διαβητικό πληθυσμό
 Πάνω από 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω:
Κεντρική παχυσαρκία: περιφέρεια μέσης ≥ 94 cm (άνδρες), ≥ 80 cm (γυναίκες).
Δυσλιπιδαιμία: τριγλυκερίδια >2,0 mmol/L ή HDL χοληστερόλη <1,0
Υπέρταση: πίεση αίματος $\geq 140/90$ mmHg και/ή φαρμακευτική αγωγή
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 6 ->1 mmol/L

ATP III, 2001

3 ή περισσότερα από τα παρακάτω:
Κεντρική παχυσαρκία: Περιφέρεια μέσης >102 cm (άνδρες), >88 cm (γυναίκες).
Υπερ-τριγλυκεριδαιμία: τριγλυκερίδια $\geq 1,7$ mmol/L. Χαμηλή HDL χοληστερόλη: <1,0 mmol/L (άνδρες), <1,3 mmol/L (γυναίκες)
Υπέρταση: Πίεση αίματος $\geq 135/85$ mmHg ή φαρμακευτική αγωγή
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας $\geq 6,1$ mmol/L

ραγονική ανάλυση έδειξε ότι η ψωρίαση κατά πάσα πιθανότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Τα αποτελέσματα της υποδεικνύουν την συστηματική φύση των φλεγμονωδών διαδικασιών που συμμετέχουν στην παθογένεια της ψωρίασης, η οποία θα πρέπει για αυτό το λόγο να θεωρείται μια εν δυνάμει σοβαρή συστηματική νόσος.¹⁰ Εξάλλου, υπάρχουν σημαντικές ανοσολογικές ομοιότητες μεταξύ της ψωρίασης και της αθηροσκλήρωσης (Πίνακας 2).⁸

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ψωρίασεως, καρδιαγγειακών παθήσεων και συμβατικών παραγόντων κινδύνου περιγράφονται στο σχήμα 1.⁸

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

Από τους παράγοντες κινδύνου στην ψωρίαση, για την παχυσαρκία, το αλκοόλ, το κάπνισμα και το στρες δεν υπάρχει άμεση απόδειξη του αιτιολογικού τους ρόλου.

Από ότι φαίνεται, η **παχυσαρκία** είναι επακόλουθο της ψωρίασης και όχι παράγοντας κινδύνου κατά την έναρξη της νόσου, διότι στις νεαρές ηλικίες (έως 18 ετών) οι ασθενείς με ψωρίαση δεν έχουν μεγαλύτερη μάζα σώματος από ότι οι μη πάσχοντες από ψωρίαση.^{11,12} Πιθανολογείται ότι η αύξηση του βάρους

οφείλεται στις ανοσολογικές διαταραχές της νόσου ή στη αποφυγή άσκησης των ασθενών, λόγω των ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων της νόσου.

Ως προς το **αλκοόλ** υπάρχει το δίλημμα εάν η χρήση του είναι παράγοντας κινδύνου ή συνέπεια της ψωρίασης. Σε νοσηλεύμενους για αλκοολισμό η επίπτωση της ψωρίασης είναι 3 φορές μεγαλύτερη. Η ψωρίαση είναι πιο συχνή μεταξύ ατόμων με κίρρωση λόγω αλκοόλ, αλλά όχι μεταξύ ατόμων με κίρρωση άλλης αιτιολογίας. Άντρες και γυναίκες με ψωρίαση καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ συγκριτικά με ομάδα ελέγχου.¹³

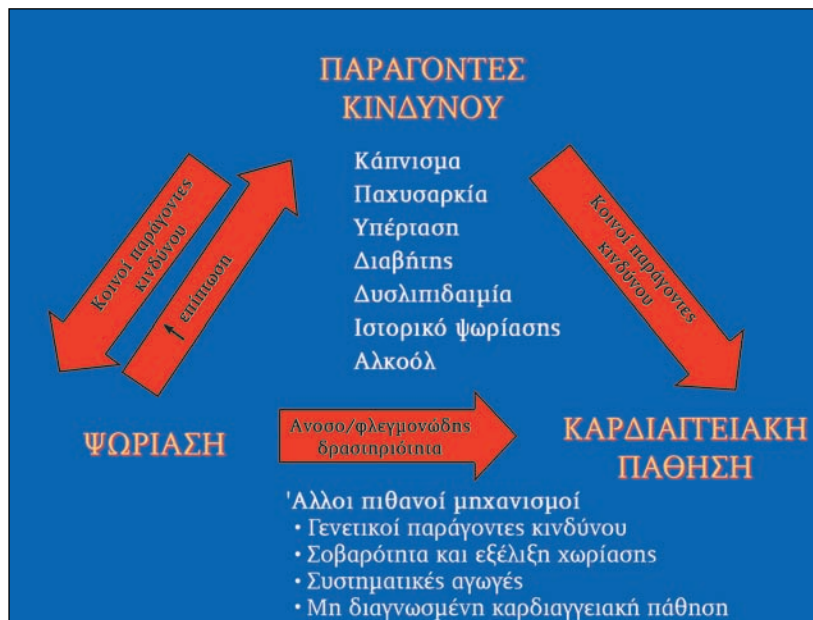
Πρόσφατη έρευνα συγκαταλέγει το αλκοόλ μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για τους άνδρες. Ειδικά το αλκοόλ θεωρείται ως εκλυτικός παράγοντας της ψωρίασης, ως παράγοντας επιδείνωσης προϋπάρχουσας ψωρίασης (πιο σοβαρή, πιο εκτεταμένη, πιο φλεγμονώδης), ως παράγοντας που συντελεί στην ανθεκτικότητα στην αγωγή συνήθως λόγω μειωμένης συμμόρφωσης, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι η αποχή από το αλκοόλ προκαλεί ύφεση της ψωρίασης.

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης του αλκοόλ είναι η καταστολή της κυτταρικής ανοσίας, η αύξηση των μιτώσεων και του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων, καθώς και η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Ως προς το **κάπνισμα**, ο κίνδυνος εμφάνισης ψωρίασης στους καπνιστές είναι 2-3 φορές αυξημένος.

Πίνακας 2	Ανοσολογικές ομοιότητες ψωρίασης - αθηροσκλήρωσης	
	Ψωρίαση	Αθηροσκλήρωση
Ενεργοποίηση κυττάρων		
Μακροφάγα	↑	↑
Μαστοκύτταρα	↑	↑
T λεμφοκύτταρα	↑	↑
Κυκλοφορούντα NK	↓	↓
Φυσική ανοσία		
Ενεργοποίηση της Β οδού του παράγοντα Κ	Nai	Nai
Έκφραση των Toll-like υποδοχέων	↑	↑
Θετική ανοσία		
Τύπος κυτοκινών Th1/Th2 ανισορροπία	Th1 ↑	Th1 ↑
CD40/CD40L αλληλεπιδράσεις σημάτων και sCD40L επίπεδα	↑	↑
Χημειοκίνες	↑	↑
Μόρια προσκόλλησης	↑	↑
Ενδοθηλίνας	↑	↑
Νεοαγγειογένεση	Nai	Nai
Υπεραντιγόνα (βακτηριακά υπεραντιγόνα πρωτεΐνες θερμικού shock)	↑	↑

Σχήμα 1



Είναι δε χαρακτηριστικό ότι οι μανιώδεις καπνιστές έχουν συνηθέστερα βαριά ψωρίαση. Η βαρύτητα της ψωρίασης είναι ανεξάρτητη της διάρκειας του καπνίσματος (σε έτη) και η διακοπή του καπνίσματος δεν επιφέρει ύφεση της νόσου.¹⁴ Η σχέση του καπνίσματος με την φλυκταινώδη ψωρίαση και ιδιαίτερα με την φλυκταίνωση των παλαμών και πελμάτων, έχει επανειλημμένα τονιστεί στην διεθνή βιβλιογραφία.¹⁴

Το **στρες** συχνά αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου. Υπάρχουν περιορισμένες και αντικρουόμενες ενδείξεις για τον ρόλο του σχετικά με την εμφάνιση και την επιδείνωση της ψωρίασης.¹⁵ Μελέτη του 2005 επιβεβαίωσε την συσχέτιση με την νόσο, επισημαίνοντας ότι η πρώτη διάγνωση της ψωρίασης συνδέεται συνήθως με έντονα συμβάντα στη ζωή του ασθενούς.¹⁶ Οι πιθανοί μηχανισμοί που ενεργοποιεί το στρες συνδέονται με μία τύπου Th1 απάντηση και με μία αυξημένη μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων στους λεμφαδένες, η οποία έτσι, αυξάνει την ειδική προς το ανυγόνο απάντηση των T-λεμφοκυττάρων. Αυτή η επίδραση φαίνεται να προκαλείται από την έκλυση ποτερίνη από τις συμπαθητικές απολήξεις των νευρώνων.^{17,18}

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου στους ψωριασικούς ασθενείς είναι τα **συν-χορηγούμενα φάρμακα** τα οποία αναφέρονται στον πίνακα 3.¹⁹

Συμπερασματικά, οι συν-νοσηρότες είναι πολύ συχνές στους ασθενείς με ψωρίαση και θα πρέπει να διερευνάται η πιθανή ύπαρξή τους και να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη κατά την επιλογή της αγωγής των ασθενών και την παρακολούθησή τους.

Πίνακας 3

Συχορηγούμενα φάρμακα σε ψωριασικούς ασθενείς	
ACE-αναστολείς	22.15%
Αντιθρομβωτικά	11.55%
Διουρητικά	11.31%
Θυροειδικά	9.96%
Beta-blocker	8.15%
Ψυχιατρικά	8.15%
NSAID	8.60%
Αλατα Λιθίου	0.70%
Ιντερφερόνη	0.25%

Η προσεκτική επιλογή των θεραπειών, θα βοηθήσει στην αποτροπή των ανεπιθύμητων ενεργειών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών ενώ η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου όπως: το κάπνισμα, το αλκοόλ, το συναισθηματικό στρες, τα φάρμακα, τα τραύματα και η έκθεση στο στρεπτόκοκκο, μπορεί να αποκαλύψει νέες δυνατότητες για τη πρόληψη της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. JEADV 2006; 20:52-55.
2. Pearce D., Morisson A., Higgins K., Crane M., Balkrishnan R., Fleischer A., Feldman S. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. J. Dermat. Treat. 2005; 16:319-323.
3. Zachariae H., Overgaard P., Kissmeyer N., Lamm L. HLA antigens in pustular psoriasis. Dermatologica 1977; 154:73-77.

4. Asumalahti K., Ameen M., Suomela S. Genetic analysis of PSORS 1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120:627-632.
5. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:614-21.
6. Neimann A., Shin D., Wang X., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:829-35.
7. Eckel R., Grundy S., Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
8. Kremers H., McEvoy M., Dann F., Gabriel S. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:347-54.
9. Gelfand J, Neimann A, Shin D, Wang X, Margolis D, Troxel A. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1735- 1741.
10. Ludwig R., Herzog C., Rostock A., et al. Psoriasis a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Clinical and Laboratory Investigations* DOI 10.1111/j.1365-2133.2006.07562.x
11. Herron M., Hinckley M., Hoffman M., et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141:1527-1534.
12. Lebowitz M, Callen JP. Obesity, smoking and psoriasis. *JAMA* 2006; 295:208-210.
13. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000; 25:107-110.
14. Fortes C., Mastroeni S., Leffondre K., et al Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141:1580-84.
15. Picardi A., Pasquini P., Cattaruzza M., et al. Only limited support for a role of psychosomatic factors in psoriasis. Results from a case-control study. *J Psychosom Res.* 2003; 55:189-96.
16. Naldi L., Chatenoud L., Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125:61-67.
17. Maes M, Song C, Lin A et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 1998; 10:313-8.
18. Saint-Mezard P., Chavagnac C., Bosset S., et al. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo. *J Immunol.* 2003;171:4073-80.
19. Mrowietz U. Presented at EADV 2007.

Αλληλογραφία: Ι. Μαντέκου-Λεφάκη

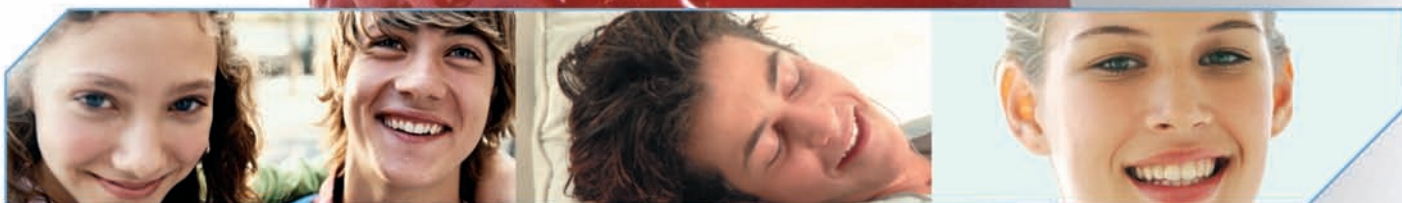
Αθηνάς 14, Πανόραμα, 55236, Θεσσαλονίκη

e-mail: ioannalefaki@yahoo.gr



Nadixa[®]

Nadifloxacin



η ΥΠΕΡΟΧΗ της ΚΙΝΟΛΟΝΗΣ στην ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΚΜΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



Galenica α.ε. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα, Τηλ: 210 52 81 850 - Κουντουριώτου & Φασιανού 2, Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2310 54 26 85

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Nadixa 1% κρέμα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 1 g κρέμας περιέχει 10 mg nadifloxacin. Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κρέμα. Λευκή έως υπόλευκη υδρόφιλη κρέμα, χωρίς ιδιόζουσα οσμή. **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ. 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:** Για την τοπική θεραπεία ήπιων έως μέτριων φλεγμονωδών μορφών κοινής ακμής (βλατιδοφυλκτανίνωδης ακμή, βαθμού I-II). **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Ένα λεπτό στρώμα κρέμας Nadixa θα πρέπει να επαλείφεται στις περιοχές που εκδηλώνεται ακμή δύο φορές την ημέρα, δηλαδή μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ πριν την κατάκλιση, αφού πρώτα καθαριστεί και στεγνώσει προσεκτικά η πάσχουσα περιοχή. Απαιτείται προσοχή για την αποφυγή επαφής της κρέμας με τα μάτια και τα χείλη (βλέπε παρ. 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση"). Για να αποφύγετε τις επιμολύνσεις, η κρέμα Nadixa θα πρέπει να εφαρμόζεται με ένα τολύπιο βάμβακος. Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται γενικά με κλειστή επίδεση. Η θεραπεία με κρέμα Nadixa θα πρέπει να εφαρμόζεται για διάστημα μέχρι 8 (οκτώ) εβδομάδες. Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 14 ετών. **4.3. Αντενδείξεις:** Η κρέμα Nadixa αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη nadifloxacin ή σε οποιοδήποτε έκδοχο του προϊόντος. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κρέμας Nadixa δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών. Συνεπώς η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς αυτής της ηλικίας. Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή της κρέμας με τα μάτια ή με άλλους βλεννογόνους. Εάν η Nadixa έρθει σε επαφή με τα μάτια ή με βλεννογόνους τότε πρέπει να ξεπλυθεί άμεσα με ζεστό νερό. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά την εφαρμογή της κρέμας ώστε να αποφεύγεται η εκλάθωση εφαρμογή σε άλλες περιοχές. Κατά τη θεραπεία με κινολόνες που χορηγούνται συστηματικά έχουν παρατηρηθεί ανυδράσεις φωτοευαισθησίας. Ενώ σε αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους η δραστική ουσία nadifloxacin δεν έχει δείξει δυναμικό φωτοτοξικότητας ή φωτοαλλεργίας, η βάση της κρέμας ενδέχεται να αυξήσει την φωτοευαισθησία. Επίσης δεν υπάρχουν στοιχεία για την παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως ή σε τεχνητό υπεριώδες (UV) φως με παράλληλη χρήση της κρέμας Nadixa. Συνεπώς τα άτομα που χρησιμοποιούν την κρέμα Nadixa θα πρέπει ως θέμα αρχής να αποφεύγουν κάθε έκθεση στην τεχνητή ακτινοβολία UV (λάμπες UV, τεχνητό μαύρισμα/solarium) και όποτε είναι δυνατόν την έκθεση στο ηλιακό φως. Εάν παρουσιασθούν ανυδράσεις υπερευαισθησίας (εκδηλούμενες ως κνησμός, ερύθημα, βλατίδες, φυσαλίδες) ή σοβαρός ερεθισμός, πρέπει να διακοπεί η χρήση του φαρμάκου. Το προϊόν δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε τραυματισμένο δέρμα (κόψιμο, γδάρισμα). Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια της ταυτόχρονης χρήσης άλλων φαρμάκων κατά της ακμής (π.χ. υπεροξειδίου του βενζολίου), και συνεπώς η κρέμα Nadixa πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία κατά της ακμής. Η κρέμα Nadixa περιέχει: στεατυλική αλκοόλη και κητυλική αλκοόλη, που μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές ανυδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής) και χλωριούχο βενζαλκόνιο το οποίο μπορεί να είναι ερεθιστικό και μπορεί να προκαλέσει δερματικές ανυδράσεις. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Η απορρόφηση της nadifloxacin μετά την εφαρμογή της κρέμας Nadixa στο ανθρώπινο δέρμα είναι πολύ χαμηλή (βλέπε παρ. 5.2 "Φαρμακοκινητικές ιδιότητες") και συνεπώς είναι απίθανο να υπάρξει αλληλεπίδραση με συστηματικούς συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα συστηματικών χορηγούμενων φαρμάκων επηρεάζεται από την τοπική χρήση της κρέμας Nadixa. Η κρέμα Nadixa μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό και συνεπώς, η συγχρήγηση προϊόντων απολέπισης, στυπτικών καθαριστικών ή προϊόντων που περιέχουν ερεθιστικές ουσίες, όπως αρωματικές ή αλκοολικές ουσίες, ενδέχεται να συντελέσει σε αυξημένο δερματικό ερεθισμό. **4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία κλινικών μελετών για κυήσεις κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκε κρέμα Nadixa. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεση ή έμμεση επιβλαβή δράση όσον αφορά στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και την μεταγεννητική ανάπτυξη του νεογνού (βλέπε παρ. 5.3). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την συναγογράφηση της σε εγκύους γυναίκες. Η nadifloxacin είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και συνεπώς η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει οι γυναίκες που θηλάζουν να επαλείφουν την κρέμα Nadixa στο στήθος τους. **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Ούτε το φαρμακοδυναμικό προφίλ ούτε η κλινική εμπειρία υποδεικνύουν κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή το χειρισμό μηχανημάτων. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κλινικές μελέτες: Οι πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε κλινικές μελέτες ήταν κνησμός (>1,8%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται πιο συχνά με την κρέμα nadifloxacin και αναφέρθηκε ότι πιθανά σχετίζονται με το φάρμακο αναγράφονται κατωτέρω. Οι συχνότερες αντιστοιχούν σε: Πολύ συχνές:>1/10. Συχνές:>1/100, ≤1/10. Όχι συχνές:>1/1.000, ≤1/100. Σπάνιες:>1/10.000, ≤1/1.000. Πολύ σπάνιες:≤1/10.000 συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές: κνησμός. Όχι συχνές: βλατίδες, ξεροδερμία, δερματίτιδα εξ επαφής, ερεθισμός του δέρματος, καύσος δέρματος. Αγγειακές διαταραχές: Όχι συχνές: έξαψη. Μετεγχειρητικά στοιχεία: Μεμονωμένες αναφορές: ερύθημα, κνίδωση, και υπόχρωση του δέρματος. **4.9. Υπερδοσολογία:** Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, αλλά προορίζεται μόνο για χρήση επί του δέρματος. Δεν επιτυγχάνονται καλύτερα ή γρηγορότερα αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί έντονη ερυθρότητα ή δυσανεξία. Η από του στόματος χορήγηση nadifloxacin σε ποντίκια και αρουραίους έδειξε ότι έχει πολύ μικρή τοξικότητα, με ελάχιστες θανατηφόρες δόσεις να υπερβαίνουν τα 5000 mg/kg βάρους σώματος. Ωστόσο, σε περίπτωση τυχαίας λήψης από του στόματος θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εφαρμογής κατάλληλης μεθόδου κένωσης του στομάχου, εκτός εάν η ποσότητα της κρέμας Nadixa που ελήφθη είναι μικρή. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Σκεύασμα κατά των μολύνσεων για τοπική θεραπεία καθορισμένων μορφών ακμής. Κωδικός ATC: D10 AF. Η nadifloxacin είναι μία συνθετική βακτηριοκτόνος κινολόνη με ευρέος φάσματος αντιβακτηριακή δράση κατά αερόβιων Gram-θετικών, Gram-αρνητικών και αναερόβιων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των *Propionibacterium acnes* και *Staphylococcus epidermidis*. Η nadifloxacin έδειξε έντονη αντιβακτηριακή δράση κατά των ανθεκτικών έναντι της μεθικιλίνης στελεχών *Staphylococcus aureus* (MRSA) με ισχύ παρόμοια με αυτή κατά των ευαίσθητων σε μεθικιλίνη στελεχών *Staphylococcus aureus* (MSSA). Το φάρμακο έχει επίσης αποδειχθεί δραστικό και σε στελέχη MRSA ανθεκτικά σε θεραπεία με κινολόνες, που έχουν εμφανισθεί πρόσφατα. Η nadifloxacin δεν έχει δείξει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες νέες κινολόνες. Η βακτηριοκτόνος δράση της nadifloxacin είναι αποτέλεσμα της αναστολής του ενζύμου DNA γυράσης (τοποϊσομεράση II) και τοποϊσομεράσης IV των βακτηρίων. Αυτά τα ένζυμα είναι απαραίτητα για την αντιγραφή, μεταγραφή και επιδιόρθωση του DNA των βακτηρίων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των θυλακίων σε ασθενείς με ακμή που επιλέχθηκαν για κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η κρέμα Nadifloxacin μειώνει σημαντικά τον αριθμό των στελεχών *Propionibacterium acnes* και άλλων μικροοργανισμών στα θυλάκια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε βάση κρέμας (εικονικό φάρμακο). **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Δεν είναι γνωστή η ακριβής έκταση της απορρόφησης της nadifloxacin μετά την εφαρμογή της κρέμας σε δέρμα με ακμή, αλλά είναι γνωστό ότι δεν απορροφάται πλήρως. Μία μεμονωμένη δόση των 10 g κρέμας nadifloxacin 1% που επαλείφεται σε υγιές δέρμα στην ράχη ανθρώπου οδήγησε σε μέση συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 0,54 ng/ml, και μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα με μέση ημιπερίοδο ζωής 12,7 ωρών. Η σταθεροποιημένη κατάσταση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα επιτυγχάνεται την 5η ημέρα της μελέτης επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε φυσιολογικούς υγιείς ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκαν 5 g κρέμας nadifloxacin 1% δύο φορές την ημέρα για περίοδο επτά ημερών. Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 1,34 ng/ml επιτεύχθηκε 8 ώρες μετά την τελευταία δόση. Η μέση ανάκτηση στα ούρα σε περίοδο 192 ωρών ήταν το 0,013% της χορηγηθείσας δόσης nadifloxacin. Ο βαθμός απορρόφησης εξαρτάται από την παρουσία ακεράιας κεράτινης στοιβάδας. Σε ασθενείς που έχουν ακμή, η διαδερμική απορρόφηση της nadifloxacin παρατηρήθηκε να αυξάνεται συγκριτικά με αυτά των ατόμων με υγιές δέρμα. Η μέση τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα κυμαίνεται μεταξύ 1 και 3 ng/ml. Μετά την απορρόφηση, η αμετάβλητη nadifloxacin και οι μεταβολίτες της ανευρέθηκαν στα ούρα και τα κόπρανα. Ο μεταβολισμός περιλαμβάνει διαδικασίες οξειδώσεως και σύζευξης. Η κατανομή μετά την συστηματική απορρόφηση είναι ομοιογενής και ταχεία, αλλά τα επίπεδα στους ιστούς ελαττώνονται γρήγορα και δεν υποδεικνύουν ότι η συσσώρευση αποτελεί πρόβλημα. **5.3. Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας:** Προκλινικά στοιχεία δεν δείχνουν κάποια ιδιαίτερη βλάβη στους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη δόση, δυναμικού καρκινογόνου και φωτοκαρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγή. Μελέτες δερματικής τοξικότητας έδειξαν ότι έχει μικρό δυναμικό ερεθισμού του δέρματος, χωρίς όμως ενδείξεις ανυδράσεων καθυστερημένης υπερευαισθησίας, φωτοτοξικότητας ή φωτο-αλλεργίας. Έχει αποδειχθεί ότι η κρέμα nadifloxacin ερεθίζει λίγο τα μάτια των κουνελιών. Ο ερεθισμός αυτός ανακουφίζεται με την έκπλυση των ματιών με ζεστό νερό μετά την εφαρμογή. Παρόλο που είναι γνωστό ότι οι συστηματικά χορηγούμενες κινολόνες προκαλούν βλάβες στους χόνδρους νεαρών ζώων, δεν υπάρχουν στοιχεία δυναμικού αρθροτοξικότητας κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων nadifloxacin σε νεαρά σκυλιά, που αντιπροσωπεύουν ένα ιδιαίτερο ευάλωτο είδος. Όμοια με άλλες φλουοροκινολόνες η nadifloxacin έχει αποδειχθεί ότι είναι γονιδοτοξική in vitro. Η γονοτοξική επίδραση της μάλλον βασίζεται στην αναστολή των τοποϊσομερασών στα κύτταρα των θηλαστικών. Οι θεραπευτικές δόσεις δεν φθάνουν τις γονιδοτοξικές συγκεντρώσεις. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ. 6.1. Κατάλογος εκδόχων:** White soft paraffin, light liquid paraffin, stearyl alcohol, cetyl alcohol, Ceteth 5, Ceteth 20, sodium hydroxide, glycerol, diethanolamine, edetate disodium, benzalkonium chloride and purified water. **6.2. Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή. **6.3. Διάρκεια ζωής:** Σωληνάρια που περιέχουν 10 g, 20 g, 25 g, 30 g και 50 g: 3 έτη. Σωληνάρια που περιέχουν 5 g (μόνο ως δείγμα): 18 μήνες. **6.4. Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη:** Καμία ιδιαίτερη προφύλαξη. **6.5. Όσος και συστατικά του περιέχει:** Εύκαμπτα σωληνάρια αλουμινίου επικαλυμμένα εσωτερικά με εποξείδιο-φαινολική ρητίνη, με βιολιτό πόμα πολυπροπυλενίου. Η Nadixa διατίθεται σε σωληνάρια που περιέχουν 5 g (μόνο ως δείγμα), 10 g, 20 g, 25 g, 30 g και 50 g κρέμας. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6. Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης:** Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Δικαιούχος σήματος: FERRER-INTERNACIONAL, S.A. Gran Via Carlos III, 94 08028 Barcelona (Spain). Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: FERRER-GALENICA A.E. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα, τηλ. 2105281700. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 38896/05/9-10-2006