

Επίπεδα κυτοκινών στο αίμα ψωριασικών ασθενών: Δυνητικά οφέλη

Καλλιμάνης Π.Γ.
Σταυρόπουλος Π.Γ.

Φαρμακοποιός, MSc Κλινικής Φαρμακευτικής
Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Ανοσοδερματολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”, Αθήνα

Περίληψη

Η ψωρίαση είναι μια αυτοάνοση νόσος κυτταρικής μεσοπάθησης στην παθογένεια της οποίας σημαντικό ρόλο κατέχουν και διάφορες κυτοκίνες. Τα τελευταία χρόνια γίνονται όλο και πιο πολλές μελέτες που αφορούν τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων διάφορων κυτοκινών στο πλάσμα και στον ορό ψωριασικών ασθενών. Στο παρόν άρθρο αναφέρονται τα δυνητικά οφέλη των μελετών αυτών στη διαφοροδιάγνωση, στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, στην πρόβλεψη της πορείας της και στη βελτίωση της φαρμακοθεραπείας της.

Blood Levels of Cytokines in Psoriatic Patients Potential Benefits

Kallimanis P.G., Stavropoulos P.G.

Summary

Psoriasis is an autoimmune cell-mediated disease in which several cytokines possesses an important role on its pathogenesis. Over the last years more and more studies concerning the determination of various cytokines concentrations in the plasma and serum of psoriatic patients have been taken place. In the present article occurred a report to the potential benefits of this kind of studies in differential diagnosis, in estimation of the psoriasis severity, its course prediction and to improve its drug therapy.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ψωρίαση, κυτοκίνες, ορός, πλάσμα, βιολογικά φάρμακα

KEY WORDS • Psoriasis, cytokines, serum, plasma, biologic drugs

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ομάδα των κυτοκινών περιλαμβάνει τις λεμφοκίνες, τις μονοκίνες, τις ιντερλευκίνες, τις ιντερφερόνες και ορισμένους αυξητικούς παράγοντες όπως τον TGF-α. Ο όρος κυτοκίνες αντικατέστησε μερικούς από τους προηγούμενους όρους (λεμφοκίνες, μονοκίνες κ.τ.λ.) δεδομένου ότι τα μόρια αυτά δεν παράγονται μόνο από τα λεμφοκύτταρα ή τα μονοκύτταρα αλλά μπορούν να παραχθούν και από άλλα κύτταρα που δεν ανευρίσκονται στο αίμα.¹

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια, πολυπαραγοντική, φλεγμονώδης και υπερπλαστική νόσος του δέρματος. Δεν είναι γνωστή η αιτία ή οι αιτίες που προκαλούν την νόσο. Η ψωρίαση συγκαταλέγεται στα αυτοάνοσα νοσήματα κυτταρικής μεσοπάθησης.²

Συνοπικά τα στάδια της παθογένειας της ψωρίασης περιλαμβάνουν:³

– Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) έρχονται σε επαφή και ενσωματώνουν κάποιο άγνωστο αντιγόνο ή αντιγόνα που εμφανίζονται στην περιοχή της επιδερμίδας. Ακολουθεί η ωρίμανση και η

μετανάστευση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) στους τοπικούς λεμφαδένες που αποχετεύουν το δέρμα και η αλληλεπίδραση τους με τα "αθώα" (που δεν έχουν έρθει σε επαφή με κανένα αντιγόνο) Τ λεμφοκύτταρα.

- Την ενεργοποίηση, διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων.
- Την εκλεκτική μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων στις περιοχές του δέρματος όπου υπάρχει φλεγμονή και την παραγωγή κυτοκινών τύπου Τ1 (π.χ. IFN- γ , TNF- α) οι οποίες παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη των ψωριασικών βλαβών.

Οι κυτοκίνες που παράγονται από τα Τ λεμφοκύτταρα διεγείρουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση διαφόρων άλλων κυτοκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων από άλλα κύτταρα, παράγοντας με αυτό τον τρόπο ένα καταρράκτη χημικών αγγελιοφόρων που συμβάλλουν στην επίτευξη της χαρακτηριστικής κλινικής εικόνας της νόσου.

Γενικά οι κυτοκίνες συμμετέχουν στην ενεργοποίηση, διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων, θεωρούνται υπεύθυνες για τον πολλαπλασιασμό και τη μειωμένη ωρίμανση των κερατινοκυττάρων αλλά και για τις αγγειακές αλλαγές.³

Έχουν μελετηθεί τα επίπεδα πολλών κυτοκινών τόσο στο αίμα ασθενών όσο και στις ψωριασικές βλάβες προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση τους με αυτή τη δερματοπάθεια. Για μερικές βρέθηκε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση, για άλλες θετική, για άλλες ότι δεν σχετίζονται με τη νόσο ενώ για ορισμένες κυτοκίνες τα συμπεράσματα είναι αντικρουόμενα.^{4,11}

ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΨΩΡΙΑΣΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

1. Διαφοροδιάγνωση της ψωρίασης

Η διάγνωση της ψωρίασης βασίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά στη χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Δεν υπάρχουν βιοχημικοί δείκτες στο αίμα που θα μας οδηγήσουν στη διάγνωση της μέσω εργαστηριακών εξετάσεων. Αρκετές φορές όμως ο δερματολόγος έρχεται αντιμέτωπος με το πρόβλημα της διαφοροδιάγνωσης. Ορισμένα δερματικά νοσήματα μπορούν να παρουσιασθούν με κλινική εικόνα παρόμοια με αυτή της ψωρίασης, με αποτέλεσμα, μερικές φορές η δια-

φοροδιάγνωση βασιζόμενη στην κλινική εξέταση και στο ιστορικό του ασθενούς να μην είναι δυνατή. Στις περιπτώσεις αυτές ο ιατρός καταφεύγει στη χρήση βιοψιών του δέρματος. Η βιοψία θα λύσει το διαγνωστικό πρόβλημα αλλά έχει το μειονέκτημα ότι είναι μια επεμβατική διαδικασία που δεν γίνεται εύκολα δεκτή από όλους τους ασθενείς και δεν προσφέρεται ως εξέταση ρουτίνας. Η μελέτη του προφίλ συγκεκριμένων κυτοκινών στο αίμα των ψωριασικών ασθενών ίσως μπορέσει να κάνει εφικτή, με μια απλή και ανώδυνη εξέταση, την διαφοροδιάγνωση της ψωρίασης όποτε αυτή καθίσταται προβληματική.⁵ Για να γίνει κάτι τέτοιο δυνατό χρειάζονται μελέτες μεγάλου αριθμού ατόμων που θα συγκρίνονται οι τιμές συγκεκριμένων κυτοκινών στο αίμα ψωριασικών ασθενών που δεν λαμβάνουν κάποια θεραπεία για την πάθησή τους, με τις τιμές των αντίστοιχων κυτοκινών στο αίμα ατόμων που ασθενούν από μια άλλη δερματοπάθεια η οποία εμπλέκεται στη διαφοροδιάγνωση της ψωρίασης.

2. Εκτίμηση του βαθμού σοβαρότητας της νόσου

Για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ψωρίασης έχουν υιοθετηθεί διάφοροι δείκτες εκ των οποίων ο πιο διαδεδομένος παγκοσμίως είναι το PASI score.¹² Ωστόσο ο δείκτης αυτός δεν μας δίνει μια πλήρως αντικειμενική εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου δεδομένου ότι εμπεριέχει την υποκειμενικότητα του ιατρού που κάνει τη μέτρηση. Επίσης, ασθενείς με την ίδια τιμή του PASI score δεν σημαίνει ότι παρουσιάζουν και την ίδια δυσκολία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Θα ήταν μεγάλη βοήθεια εάν υπήρχε τρόπος να γίνεται η ταξινόμηση της νόσου βασισμένη σε αντικειμενικά κριτήρια που δεν θα έχουν τους περιορισμούς του PASI score. Δηλαδή έναν ή περισσότερους ενδογενείς βιοχημικούς δείκτες της νόσου, που να είναι ευαίσθητοι και ειδικοί για τη ψωρίαση και να μετρώνται εύκολα και αξιόπιστα με μια προτυπωμένη μέθοδο στο αίμα. Με αυτό το σκεπτικό τα τελευταία χρόνια γίνονται αρκετές μελέτες στα επίπεδα των κυτοκινών στο αίμα ψωριασικών ασθενών.^{5,6,9,13-15}

3. Πρόβλεψη της πορείας της νόσου

Η πορεία της νόσου είναι απρόβλεπτη. Η ψωρίαση μπορεί να παρουσιασθεί με χρόνια-σταθερή μορφή ή με οξεία-ασταθή μορφή. Στην χρόνια (σταθερή) μορφή της νόσου οι δερματικές βλάβες μπορούν να παραμείνουν αμετάβλητες για μήνες ή ακόμα και

χρόνια. Η οξεία (ασταθής) μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από τη ξαφνική και σύντομη, εντός λίγων ημερών, εξάπλωση των βλαβών αλλά και από τη δημιουργία νέων. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και αρκετές ενδιάμεσες καταστάσεις. Η μετάπτωση από τη σταθερή μορφή στην ασταθής έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς.¹⁶ Συνεπώς, θα είναι πολύ σημαντικό εργαλείο αν βρεθεί ένα ενδογενές μόριο στο αίμα των ασθενών που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοχημικός δείκτης για την πρόβλεψη της πορείας της νόσου.^{5,9} Αν γινόταν να προβλεφθεί πότε θα γίνει η επικείμενη μετάπτωση από τη σταθερή στην ασταθής μορφή, θα ήταν δυνατό, με την κατάλληλη θεραπευτική προσαρμογή, να προληφθεί ή να περιοριστεί η επιδείνωση της νόσου. Ένα ενδογενές μόριο του οποίου τα επίπεδα στο αίμα θα αυξάνονταν ή θα μειώνονταν αρκετά πριν-χρονικό διάστημα κλινικά εφαρμόσιμο- την κλινική επιδείνωση της νόσου, θα μπορούσε κάλλιστα να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και συνεπώς της πορείας της. Με το σκεπτικό αυτό θα μπορούσε να παρακολουθείται η πορεία της ψωρίασης ακόμα και όταν δεν υπάρχουν κλινικά σημεία με σκοπό την πρόβλεψη των υποτροπών. Είναι γνωστό ότι πριν ακόμα παρουσιασθούν οι χαρακτηριστικές επιδερμικές αλλοιώσεις της ψωρίασης υπάρχει μια πρόωμη διήθηση της περιοχής από T λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα.^{3,17} Ίσως και τα επίπεδα κάποιων κυτοκινών να αυξάνονται στο αίμα πριν την εμφάνιση των κλινικών σημείων της νόσου παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για την πρόβλεψη της πορείας της.

4. Πληροφορίες για την συμπεριφορά του δικτύου των κυτοκινών *in vivo*

Είναι αποδεδειγμένο ότι οι κυτοκίνες κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ψωρίασης.³ Ωστόσο δεν είναι γνωστή με απόλυτη σαφήνεια η μεταξύ τους σχέση *in vivo*. Με άλλα λόγια δεν είναι πλήρως γνωστή η συμπεριφορά του δικτύου των κυτοκινών, η σειρά των γεγονότων, πια κυτοκίνη προάγει ή αναστέλλει της σύνθεση μιας άλλης κ.τ.λ.⁵ Οι κυτοκίνες που εμπλέκονται στην ψωρίαση είναι πολλές και συνεχώς ανακαλύπτονται νέες δράσεις τους αλλά και ο ρόλος νέων κυτοκινών που μέχρι τώρα δεν είχαν συνδεθεί με την ψωρίαση.^{2,18}

Το δίκτυο των κυτοκινών *in vivo* είναι πολύπλοκο και οι πληροφορίες που υπάρχουν για αυτό πηγάζουν κυρίως από πειράματα *in vitro*. Οι μέτρηση των επιπέδων των κυτοκινών στον ορό ψωριασικών ασθενών και η μελέτη της συσχέτισης τους, θα δώσει τα κατάλληλα εφόδια για την κατανόηση, την αποκρυπτογράφηση του καταρράκτη των κυτοκινών που λαμβάνει χώρα *in vivo*.⁵ Με αυτό τον τρόπο πιθανόν θα μπορούσαν να αναγνωρισθούν και άλλες κυτοκίνες, εκτός από τις ήδη γνωστές, ως κυτοκίνες κλειδιά στην παθογένεια της νόσου, δηλαδή αυτές που ενεργοποιούν την όλη διαδικασία ή αυτές που είναι σε θέση να τη διακόψουν. Ιδιαίτερης δε σημασίας θα είναι οι πληροφορίες για τη συσχέτιση των κυτοκινών που προκύπτουν προ και μετά θεραπείας με βιολογικά φάρμακα που στοχεύουν έναντι συγκεκριμένων κυτοκινών π.χ. παράγοντες αντί-TNF-α θεραπείας. Έτσι θα είναι δυνατό να ερευνηθεί η συμπεριφορά του δικτύου των κυτοκινών όταν ένα μέλος της, π.χ. ο TNF-α, εκλείψει από το όλο σύστημα και συγκριθούν τα αποτελέσματα της συσχέτισης προ θεραπείας με αυτά της μετά θεραπείας.

5. Επιλογή του βιολογικού φαρμάκου βάσει βιοχημικών κριτηρίων

Διάφορες κυτοκίνες έχουν δείξει ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ψωρίασης.^{1,3,4} Ωστόσο, για ορισμένες από αυτές, τα επίπεδα τους στο αίμα δεν είναι υψηλά σε όλους τους ασθενείς με ψωρίαση. Για παράδειγμα ο TNF-α σε άλλους ασθενείς παρουσιάζεται αυξημένος κατά πολύ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες,^{5,6,11,19} ενώ σε άλλους όχι.⁷⁻⁹ Αυτό δίνει την ιδέα ότι ίσως, μέσω της αρχικής ταυτοποίησης του προφίλ των κυτοκινών στο αίμα των ψωριασικών ασθενών, να γίνει ένα βήμα πιο πέρα, να γίνει η βιολογική θεραπεία της ψωρίασης ακόμα πιο στοχευμένη και προσαρμοσμένη στον κάθε ασθενή.

Μέχρι σήμερα 4 είναι τα πιο διαδεδομένα βιολογικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της κοινής ψωρίασης: η εφελιζουμάμπη, η ετανεροσέπτη, η ινφλιξιμάμπη και η αλεφασέπτη.¹⁷ Ποιο όμως από όλα αυτά τα βιολογικά φάρμακα θα επιλεγεί ώστε να υπάρξει το καλύτερο αποτέλεσμα; Τα κριτήρια με τα οποία επιλέγεται το ένα ή το άλλο φάρμακο βασίζονται κυρίως στον αριθμό των κλινικών μελετών και το πλήθος των ασθενών που έλαβαν μέρος, στο πόσα χρόνια είναι στην κυκλοφορία το φάρμακο, στην οδό χορήγησης, στις αντενδείξεις και στις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να παρουσιασθούν. Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα των διάφορων βιολογικών φαρμάκων, οι αντενδείξεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους δεν παρουσιάζουν πολύ μεγάλες διαφορές,^{17,20} θα ήταν χρήσιμο να υπάρχει και κάποιο

άλλο κριτήριο, αντικειμενικό και βασισμένο στον κάθε ασθενή ξεχωριστά, που θα βοηθούσε στην επιλογή της θεραπείας και θα την έκανε ακόμα πιο στοχευμένη και προσαρμοσμένη στον κάθε ασθενή. Η λύση θα μπορούσε να δοθεί μελετώντας το προφίλ των κυτοκινών στο αίμα του κάθε ψωριασικού ασθενή πριν από την επιλογή του φαρμάκου.

Τα νέα ερευνητικά στοιχεία που αφορούν την παθογένεια της νόσου, έχουν επιτρέψει τη δημιουργία αρκετών νέων βιολογικών φαρμάκων (π.χ. αντί-IFN-γ αντισώματα, αντί-IL-8 αντισώματα, rDNA IL-10 κ.α.)^{20,21} οπότε γίνεται κατανοητό ότι το θέμα επιλογής του κάθε φαρμάκου γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκο. Με βάση το προφίλ των κυτοκινών στο αίμα ίσως να μπορεί να γίνεται η επιλογή των όλο και περισσότερων βιολογικών φαρμάκων με ακόμα πιο αντικειμενικά και εξατομικευμένα κριτήρια, ελπίζοντας ότι με αυτό τον τρόπο η αποτελεσματικότητα της βιολογικής θεραπείας θα είναι καλύτερη και η επιτευγμένη ύφεση μεγαλύτερης διάρκειας.

6. Επιλογή του χρόνου έναρξης και διακοπής της θεραπείας

Η συνήθης τακτική είναι η χορήγηση των φαρμάκων στους ψωριασικούς ασθενείς να διακόπτεται όταν επιτευχθεί η εξαλείψση των κλινικών σημείων και να ξαναρχίζει όταν ο ασθενής υποτροπιάσει. Πολλοί ασθενείς διατηρούν την επιτευγμένη με φάρμακα ύφεση για μακρό χρονικό διάστημα, ενώ άλλοι με τη διακοπή της θεραπείας υποτροπιάζουν σε σύντομο χρόνο. Με την παρακολούθηση συγκεκριμένων κυτοκινών στο αίμα ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία ίσως να μπορεί να αποφασιστεί με αντικειμενικά κριτήρια αν θα πρέπει να σταματήσει η θεραπεία όταν επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική ύφεση ή να συνεχιστεί για κάποιο χρονικό διάστημα-καθορισμένο από τα επίπεδα των κυτοκινών δεικτών-και μετά την κλινική βελτίωση, προσδοκώντας ότι με αυτό τον τρόπο η διατήρηση της κλινικής ύφεσης θα είναι για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Για παράδειγμα αν τα κλινικά σημεία της ψωρίασης εξαλειφθούν με τη χορήγηση ενός φαρμάκου αλλά τα επίπεδα συγκεκριμένων κυτοκινών-δεικτών δεν έχουν φτάσει ακόμα στα φυσιολογικά επίπεδα ή κοντά σε αυτά, ίσως να ήταν φρόνιμο να συνεχιστεί η θεραπεία μέχρις ότου το προφίλ των κυτοκινών αυτών να συγκλίνει προς αυτό τον υγιών μαρτύρων. Επίσης, σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση μετά τη διακοπή της θεραπείας, μετρώντας σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα στον ορό το βιοχημικό δείκτη, θα μπορεί να αρχίσει

η θεραπεία -όταν οι τιμές του βιοχημικού δείκτη προβλέπουν επιδείνωση-πριν την επανεμφάνιση των κλινικών σημείων έτσι ώστε να υπάρξει καλύτερη αποτελεσματικότητα.

7. Αιτιολόγηση για την αποτυχία μιας θεραπείας με βιολογικά φάρμακα

Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά φάρμακα δεν παρουσιάζουν βελτίωση της κλινικής εικόνας της νόσου ενώ άλλοι έχουν βελτίωση αλλά δεν μπορούν να φτάσουν σε πλήρη ύφεση.^{17,20,21} Η μέτρηση των κυτοκινών στον ορό τέτοιων ασθενών ίσως μπορεί να δώσει πληροφορίες για να κατανοηθεί ο λόγος για τον οποίο μια θεραπεία, σε συγκεκριμένους ασθενείς, δεν έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Για παράδειγμα στη μελέτη των Mastroianni et al. (2005),²² σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που λάμβαναν ινφλιξιμάμπη, στους 3 μήνες θεραπείας διαπιστώθηκε μείωση των επιπέδων της IL-6 στον ορό σε σχέση με την αρχική τιμή. Ωστόσο τα επίπεδα της IL-6 στους 3 μήνες ήταν υψηλότερα από αυτά είχαν υπολογιστεί στον 1.5 μήνα θεραπείας. Οι συγγραφείς διατύπωσαν την άποψη ότι η παρατηρημένη μείωση της αντιφλεγμονώδους δράσης της ινφλιξιμάμπης μετά το πέρας του τριμήνου δικαιολογείται από το γεγονός ότι τα επίπεδα της IL-6 αρχίζουν να αυξάνονται.

Η γνώση του λόγου της μειωμένης αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας βοηθά στη βελτίωση της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της νόσου και ίσως οδηγήσει στη θεραπεία με συνδυασμό βιολογικών φαρμάκων.

8. Προοπτική νέων φαρμάκων

Η μέτρηση των επιπέδων των κυτοκινών στο αίμα των ψωριασικών ασθενών μας επιτρέπει να δούμε ποιες από αυτές βρίσκονται σε υψηλότερα, χαμηλότερα ή ίδια επίπεδα με αυτά των υγιών ατόμων. Η πληροφορία αυτή σε συνδυασμό με τη γνώση των δράσεων των επιμέρους κυτοκινών παρέχουν μια πρώτη ένδειξη που ίσως να μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία νέων φαρμάκων. Πώς όμως γίνεται να σχεδιαστούν νέα φάρμακα βασισμένοι σε στοιχεία που αφορούν τις κυτοκίνες προερχόμενα από μελέτες στο αίμα, δεδομένου ότι η ψωρίαση είναι μια δερματοπάθεια και ότι το προφίλ των κυτοκινών στις δερματικές βλάβες μπορεί να διαφέρει από αυτό που παρατηρείται στο αίμα; Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι ότι τα διάφορα στάδια της παθογένειας της νόσου δεν α-

φορούν όλα το δέρμα, αλλά και άλλες θέσεις, όπως για παράδειγμα στους λεμφαδένες που αποχετεύουν το δέρμα όπου πραγματοποιείται η αλληλεπίδραση των APC με τα "αθώα" T λεμφοκύτταρα όπως ήδη αναφέρθηκε.³ Υπάρχουν ήδη βιολογικά φάρμακα που ως στόχο τους έχουν να αναστείλουν την αλληλεπίδραση των APC με τα "αθώα" T λεμφοκύτταρα όπως για παράδειγμα η εφализουμάμπη.¹⁷ Διάφορες κυτοκίνες που προάγουν τη φλεγμονώδη διαδικασία και την υπερπλασία των κερατινοκυττάρων στο δέρμα, όπως ο TNF-α, συμμετέχουν και στο στάδιο της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων στους λεμφαδένες, δηλαδή σε θέσεις διάφορες του δέρματος.³ Επίσης η στρατηγική της ανοσολογικής εκτροπής βασίζεται στη δράση κυτοκινών τύπου Th2 στη διαδικασία της διαφοροποίησης των T λεμφοκυττάρων.²⁰ Φαίνεται από τα προηγούμενα ότι ο ρόλος των κυκλοφορούντων στο αίμα κυτοκινών είναι πολύ σημαντικός στην ψωρίαση. Επίσης, ενδέχεται οι κυτοκίνες της κυκλοφορίας να παίζουν κάποιο ρόλο και στην επαγωγή της επιδερμικής υπερπλασίας.⁵

Όταν υπολογίζονται τα επίπεδα των κυτοκινών στον ορό και στο πλάσμα δεν είναι γνωστή η ακριβής κυτταρική τους πηγή. Έχει αποδειχθεί ότι τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα υπερπαράγουν ορισμένες κυτοκίνες (π.χ TNF-α, IL-1β και IL-6²³ IL-1b, IL-1a, TNF-α, IL-8²⁴). Ωστόσο τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων κυτοκινών στο αίμα ενδέχεται να οφείλονται, εν μέρει, και στην αυξημένη παραγωγή τους στις ψωριασικές βλάβες. Αυτό φαίνεται έμμεσα από μερικές μελέτες στις οποίες μετά από επιτυχής θεραπεία τοπικής εφαρμογής διαπιστώθηκε μείωση στα αιματικά επίπεδα ορισμένων κυτοκινών.^{15,19}

9. Εφαρμογή των δυναμικών συμπερασμάτων και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα

Η ψωρίαση συγκαταλέγεται στα αυτοάνοσα νοσήματα κυτταρικής μεσολάβησης.² Πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της νόσου έχουν σχεδιαστεί αρχικά για την αντιμετώπιση άλλων αυτοάνοσων ασθενειών π.χ. η ινφλιξιμάμπη για την νόσο του Crohn, η ετανεροσέπτη για ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η εφализουμάμπη αποτελεί παράδειγμα φαρμάκου που σχεδιάστηκε βάση του μηχανισμού παθογένειας της ψωρίασης και έχει λάβει έγκριση μόνο για τη νόσο αυτή.¹⁷ Ίσως, αντίστροφα με ότι έγινε με την ινφλιξιμάμπη και την ετανεροσέπτη, η εφализουμάμπη να μπορεί να φανεί αποτελεσματική και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα κυτταρικής μεσολάβησης.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα παρουσιάζουν μερικές ομοιότητες και μοιράζονται μερικά φάρμακα, μπορεί να σκεφτεί κανείς ότι τα συμπεράσματα και οι παρατηρήσεις που προκύπτουν από τη μελέτη της ψωρίασης, μπορούν να εφαρμοσθούν και στα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα παρόμοιας παθογένειας. Η αναγνώριση κάποιων νέων κυτοκινών ως μόρια κατέχοντα σημαντικό ρόλο στην ψωρίαση, είναι πιθανό να παίζουν σημαντικό ρόλο και σε μερικά άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Η παρατήρηση αυτή, εκτός του ότι θα δώσει επιπλέον στοιχεία για την παθογένεια των νόσων αυτών, ίσως επιτρέψει να βρεθούν νέα μόρια με θεραπευτικό ενδιαφέρον. Εν κατακλείδι, όπως οι πληροφορίες από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα βοήθησαν και βοηθούν στην κατανόηση και αντιμετώπιση της ψωρίασης, έτσι ακριβώς μπορεί να γίνει και το αντίστροφο.²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1991;127:871-884.
- Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64;30-36.
- J.G. Kruger. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46:1-23.
- Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Inter. J. Dermatol.* 1999; 38:241-251.
- Arican O, Aral M, Sasmaz S et al. Serum levels of TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;(5):273-279.
- Mussi A, Bnifati C, Carducci M et al. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 1997;11(3):115-118.
- Tigalsonova M, Bjerke JR, Gallati H et al. Serum levels of interferons and TNF-α are not correlated to psoriasis activity and therapy. *Acta. Derm. Venereol. (Stockh.)* 1994; 186:25-27.
- Gomi T, Shiohara T, Munakata T et al. Interleukin 1α, tumor necrosis factor α, and interferon γ in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1991; 127:827-830.
- Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA et al. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2003;12(5):309-313.
- Barnawi NY, Giasuddin ASM, Ziu MM et al. Serum cytokines levels in psoriasis vulgaris. *Br. J. Biomed. Sci.* 2001;58: 40-44.
- Roussaki-Schulze AV, Kouskoukis C, Petinaki E et al. Evaluation of cytokine serum levels in patients with plaque-type psoriasis. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 2005; 25(4):169-173.

12. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-Oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-244.
13. Nockowski P, Szepietowski JC, Ziarkiewicz M et al. Serum concentrations of TGF- β 1 in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2004;12(1):2-6.
14. Szepietowski JC, Bielicka E, Nockowski P et al. Increased IL-7 levels in the sera of psoriatic patients:lack of correlations with IL-6 levels and disease intensity. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000;25(8):643-647.
15. Flisiak I, Porebski P, Flisiak R et al. Plasma TGF- β 1 as a biomarker of psoriasis activity and treatment efficacy. *Biomarkers* 2003 Sep-Oct; 8(5):437-443.
16. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clini. Experim. Dermatol.* 2001;26,314-320.
17. Mark Lebwohl. Psoriasis. *Lancet* 2003;361;1197-1204.
18. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J. Clin. Invest.* 2004; 113:1664-1675.
19. Chodorowska G. Plasma concentrations of IFN- γ and TNF- α in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1998;10(2):147-151.
20. Kirby B, Griffiths CEM. Novel immune-based therapies for psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2002;146:546-551.
21. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch. Dermatol.* 2002; 138:657-663.
22. Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A et al. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153:531-536.
23. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani et al., "Role of increased production of monocytes TNF- α , IL-1 β and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments". *J. Dermatol. Sci.* 1997; 14:145-153.
24. Okudo Y, Koga M. Peripheral blood monocytes in psoriatic patients overproduce cytokines. *J. Dermatol. Sci.* 1998; 17(3):223-232.

Αθήνηγογραφία: Παναγιώτης Γ. Καλλιμάνης

Πρωτέως 16, Τ.Κ. 11364, Αθήνα

Τηλ.: 210-8614237, 210-8651410

e-mail: panagiotis@dr-kallimanis.gr

Topiderm[®]

flutrimazole 1%

NEA
ΜΟΡΦΗ

CREAM

SOLUTION

Ολοκληρωμένη Επιλογή
στις Μυκητιάσεις
του Δέρματος

Από την Κορυφή

Μέχρι τα Άκρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ - ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: TOPIDERM® κρέμα 1% w/w. TOPI-
DERM® δερματικό διάλυμα 1% w/v. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κρέμα: Κάθε g κρέμας TOPIDERM® περιέχει 0,01 g (1% w/w) Flutrimazole. Δερ-
ματικό διάλυμα: Κάθε ml διαλύματος TOPIDERM® περιέχει 10 mg Flutrimazole (1% w/v). **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** 1. Κρέμα. 2. Δερματικό διάλυμα.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Θεραπευτικές ενδείξεις: Σε δερματικές μυκητιάσεις όπως: -Tinea pedis -Tinea cruris -Tinea corporis -Tinea faciei και barbae -Tinea ingui-
nalis οφειλόμενες στα στελέχη: -Trichophyton species (eg. T. rubrum, T. mentagrophyton, T. tonsurans) -Microsporum species (eg. M. canis, M. gypseum) -Epi-
dermophyton floccosum. Επιπλέον ενδείκνυται: -σε επιφανειακές καντινιάσεις, που οφείλονται σε μύκητες του γένους Candida (eg. C. albicans, C. parapsilosis,
C. guillemondii, C. tropicalis) -σε θεραπεία για Pityriasis versicolor (οφείλεται στο Malassezia furfur γνωστό σαν Pityrosporum ovale). **Δοσολογία και τρόπος χο-
ρήγησης:** Ενήλικες και παιδιά άνω των 10 ετών: Μία φορά την ημέρα. Η κρέμα ή το διάλυμα εφαρμόζεται τοπικά με επάλειψη, αφού προηγουμένως έχει καθαρι-
σθεί η πάχουσα και η γύρω από αυτή περιοχή. Η εφαρμογή στην πάχουσα περιοχή επιτυγχάνεται με μικρές ποσότητες κρέμας ή διαλύματος προς αποφυγή
λέπτυνσης του δέρματος. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το είδος της μόλυνσης, τον μικροοργανισμό και από την περιοχή που έχει μολυνθεί. Βελτίωση
των κλινικών συμπτωμάτων και ανακούφιση από τον κνησμό εμφανίζεται από τις πρώτες ημέρες της θεραπείας, εν τούτοις η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπεί-
ας για την πρόληψη υποτροπής είναι: • 4 εβδομάδες για Tinea pedis ή μεσοδακτύλια μυκητίαση, • 2-3 εβδομάδες για Tinea corporis, • 1-2 εβδομάδες για Pityri-
asis versicolor, • 2-4 εβδομάδες για δερματολογικές καντινιάσεις. Η διάγνωση επανεκτιμάται εάν δεν έχει επέλθει κλινική βελτίωση μέσα σε 4 εβδομάδες θερα-
πείας. **Αντενδείξεις:** Αντενδείκνυται σε καταστάσεις γνωστής υπερευαισθησίας σε αντιμυκητιακά του τύπου της Imidazole ή σε κάποιο από τα συστατικά του
προϊόντος. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το συγκεκριμένο προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. Εάν παρατηρηθεί ερε-
θισμός ή ευαισθησία κατά τη διάρκεια της χρήσης του προϊόντος, διακόψτε τη θεραπεία και συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπει-
ρία σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Πρέπει να δίδεται μεγάλη σημασία στην προσωπική υγιεινή για την αποφυγή επιμόλυνσης. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα. **Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία:** Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κίνδυνο
για το έμβryo, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Η χρήση του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη να γίνεται μόνο αν κρίνεται απο-
λύτως απαραίτητο. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν η flutrimazole απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και γι αυτό να αποφεύγεται η χρήση της στη διάρκεια του θη-
λασμού. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Η χρήση TOPIDERM® δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχαν-
ημάτων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κρέμα: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του TOPIDERM® έχουν παρατηρηθεί στο 8% των ασθενών σε κλινικές μελέτες
με το φάρμακο. Οι συνθετικές των ενεργειών αυτών ήταν ελαφρό αίσθημα καύσου, ερεθισμός, κνησμός και ερυθρήμα στην περιοχή επάλειψης. Δερματικό διά-
λυμα: Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ανάλογη με την ποσότητα του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε για επάλει-
ψη. Σε ποσοστό 35% των ασθενών με διάγνωση ποικιλόχρου πιτυρίαση και οι οποίοι ακολούθησαν το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα εμφανίσθηκαν ερυθρήμα
της περιοχής επάλειψης και κνησμός τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Αντιθέτως μόνο το 5% των ασθενών με διάγνωση δερματοφυτίαση και δερματική καντινιά-
ση εμφάνισαν ερυθρήμα και κνησμό στην περιοχή εφαρμογής. **Υπερδοσολογία:** Καμία γνωστή περίπτωση υπερδοσολογίας μέχρι σήμερα. Εάν από απροσεξία το
προϊόν ληφθεί από το στόμα πρέπει να αντιμετωπισθεί συμπτωματικά. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Μηχανισμός δράσης: Η
flutrimazole είναι ένα τοπικό αντιμυκητιακό ιμιδαζολικό τύπου. Όπως και άλλα ιμιδαζολικά παράγωγα, η flutrimazole δρα τροποποιώντας την κυτταρική μεμ-
βράνη του μύκητα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση της εργοστερόλης με παρεμπόδιση της δράσης του ενζύμου lanosterol-14a-demethylase. Μικροβιολογία: In
vitro η flutrimazole εμφανίζει αντιμυκητιακή δράση έναντι των ζυμομυκήτων, δερματοφυτών και των ευρωμυκήτων. Το φάσμα των ζυμομυκήτων που μελετήθη-
καν περιλαμβάνει τους μύκητες *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guillemondii*, *C. krusei*, και *Torulopsis glabrata*. Προσδιορίστηκε η ελάχιστη
δραστική συγκέντρωση (ΕΔΣ) του φαρμάκου και για τα περισσότερα από τα μελετηθέντα στελέχη ήταν στην περιοχή από 0.5 έως 5.0 µg/ml. Μελετήθηκε η δρα-
στικότητα διαφορετικών στελεχών διαφόρων δερματοφυτών συμπεριλαμβανομένων των *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*,
Microsporum canis, *M. gypseum* και *Epidermophyton floccosum*. Οι τιμές της ΕΔΣ βρέθηκαν στη περιοχή μεταξύ 0.15 και 2.50 µg/ml. Μελετήθηκε η δραστικό-
τητα στελεχών των ακολούθων ευρωμυκήτων: *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *Scopulariopsis brevicaulis*. Οι περισσότερες από τις τιμές ΕΔΣ των ει-
δών *Aspergillus* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.25 και 2.50 µg/ml. Οι αντίστοιχες τιμές για τα είδη *Scopulariopsis* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.15 και 0.60 µg/ml.
Τα αποτελέσματα in vivo μελετών σε ζώα (κολπική καντινιάση σε αρουραίους και δερματοφυτίαση σε ινδικά χοιρίδια) που προσομοιάζουν με παθολογικές κα-
ταστάσεις σε ανθρώπους οι οποίες απαιτούν τοπική θεραπεία, επιβεβαιώνουν την αντιμυκητιακή δράση της flutrimazole. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η διαδερ-
μική απορρόφηση της flutrimazole in vivo είναι πολύ μικρή και μελέτες κατανόησης του φαρμάκου στο δέρμα έδειξαν ότι η flutrimazole κατακρατείται κύρια στη
στυβάδα των ακανθωών κυττάρων (στυβάδα πολυεδρικών κυττάρων της βλαστικής στυβάδας της επιδερμίδας), στην κοκκώδη και στη βασική στυβάδα της επιδερ-
μίδας η οποία λειτουργεί ως φραγμός και παρεμποδίζει τη διέλευση του φαρμάκου. Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση του φαρμάκου επιβεβαιώνεται α-
πό τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής μελέτης που έγινε σε ανθρώπους. Στη μελέτη αυτή μετά από την τοπική εφαρμογή κρέμας που περιείχε 1% [¹⁴C]-flutri-
mazole, δεν ανιχνεύτηκε ραδιενέργεια στο πλάσμα και τα κόπρανα, ενώ η ανάκτηση του φαρμάκου από τα ούρα δεν ήταν μεγαλύτερη του 0.65% της χορηγηθεί-
σης δόσης. Από τις in vitro μελέτες του μεταβολισμού της flutrimazole φαίνεται ότι το φάρμακο δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P₄₅₀ των μικροσωμάτων
των κυττάρων του ανθρώπινου δέρματος, αλλά από τα ηπατικά μικροσώματα τόσο στον άνθρωπο όσο και στο σκύλο. **Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφά-
λεια:** Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση της flutrimazole είναι ενδεικτική της ύπαρξης ενός ελάχιστου κινδύνου εμφάνισης συστηματικής τοξικής δρά-
σης από το φάρμακο. Παρά ταύτα, μελέτες τοξικότητας μετά από συστηματική χορήγηση flutrimazole έδειξαν πολύ μικρή οξεία τοξικότητα, και η μόνη δράση
που παρατηρήθηκε σε μελέτες χορήγησης πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου και σε μελέτες επίδρασης στην αναπαραγωγή, σχετίζεται με τη βιοσύνθεση των στε-
ροειδών, δράση που είναι γνωστή για όλα τα ιμιδαζολικά αντιμυκητιακά. Δεν υπάρχουν ενδείξεις γενετοξικότητας ή τερατογένεσης, και η φύση της ένωσης κα-
θώς και η οδός και η διάρκεια χορήγησης στους ανθρώπους δείχνει ότι το φάρμακο δεν έχει καρκινογενετική δράση. Η τοπική εφαρμογή της flutrimazole δεν
προκαλεί ευαισθητοποίηση ή αντιδράσεις φωτοτοξικότητας. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Κατάλογος με τα έκδοχα:** Κρέμα: Benzyl alcohol, macrogol
cetostearyl ether 20-22, cetostearyl alcohol, glycerol monostearate 40-50, diisopropyl adipate, disodium phosphate (anhydrous), sodium dihydrogen phosphate
(dihydrate), macrogol 400, purified water. Δερματικό διάλυμα: Octyldecyl alcohol, Macrogol 400, Ethanol, Trolamine. **Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα.
Διάρκεια ζωής: Κρέμα: 5 (πέντε) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες δια-
τήρησης. Δερματικό διάλυμα: 2 (δύο) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες δια-
τήρησης. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος:** Διατηρείται σε δροσερό και ξηρό μέρος, θερμοκρασία μικρότερη από 25°C. **Φύση και συστα-
κά του περιέκτη:** Κρέμα: Σαλπινάριο από αλουμίνιο με βιδωτό πόμα από πολυαιθυλένιο, το οποίο περιέχει 30 g προϊόντος. Δερματικό διάλυμα: Χάρτινο κουτί
συσκευασίας, το οποίο περιέχει γαλακτοχρωμο φαλίδιο από πολυαιθυλένιο με αντλία για τη δημιουργία spray. Κάθε φαλίδιο περιέχει 30 ml προϊόντος. **Οδη-
γίες για τη χρήση:** Το προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:** OLVOS SCIENCE A.E. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα Τηλ. 210
5281850 **Αριθμός άδειας κυκλοφορίας:** 3856/21-1-2005. Τιμή: Κρέμα: 8,96 ευρώ. Δερματικό διάλυμα: 7,87 ευρώ