

## Θεραπευτική χρήση του infliximab στην κατά πλάκας ψωρίαση

Δεσινιώτη Κ.  
Στρατηγός Α.Ι.  
Αντωνίου Χ.

Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

### Περίληψη

Η ανασκόπηση αυτή παρουσιάζει τη χρήση του infliximab στη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας. Υπάρχουν πειστικά στοιχεία σχετικά με το ρόλο του TNF-α στη παθογένεση της ψωρίασης, και την σημαίνουσα θέση του infliximab στη θεραπεία της νόσου αυτής. Συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει πως η θεραπεία με infliximab παρουσιάζει υψηλή αποτελεσματικότητα, ταχεία έναρξη δράσης, ασφάλεια και μακροπρόθεσμη συντήρηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης τόσο για τις δερματικές ψωριασικές βλάβες όσο και για τις βλάβες των ονύχων.

Γίνεται αναφορά στις ενδείξεις, αντενδείξεις, και τα θεραπευτικά διλήμματα που μπορεί να προκύψουν κατά την χρήση του infliximab.

Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ενδελεχή έλεγχο του ασθενούς προ της έναρξης της θεραπείας, παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μακροχρόνιο follow-up, και συνεχή φαρμακοεπαγρύπνιση, προκειμένου να εκτιμηθούν πλήρως οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση του infliximab στη θεραπεία της ψωρίασης.

### *The Use of Infliximab for the Treatment of Psoriasis Vulgaris*

*Dessinioti C., Stratigos A.I., Antoniou C.*

### Summary

This review summarizes the use of infliximab for the treatment of psoriasis vulgaris. There is convincing evidence for the role of TNF-α in the pathogenesis of psoriasis, as well as the important position of infliximab in its treatment algorithm. Controlled studies of infliximab treatment demonstrate its significant efficacy, rapid onset of action, safety and sustained clinical response for the psoriatic skin and nail lesions.

The indications, contraindications, and considerations for and against the use of infliximab are mentioned. Current guideline recommendations include a thorough examination of the patient before and during infliximab therapy, long-term follow up, and constant pharmacovigilance, so that the risks related with the use of infliximab for the treatment of psoriasis may be estimated.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • αντι-TNF-α, infliximab, κατευθυντήριες οδηγίες, ψωρίαση

**KEY WORDS** • anti-TNF-α, infliximab, guidelines, psoriasis

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση είναι μια συχνή, επίμονη, υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προσβάλλει περίπου το 2% του πληθυσμού και συνδυάζεται με σημαντική νοσηρότητα.<sup>1</sup> Ένα ποσοστό 5-30% των ασθενών με ψωρίαση, εμφανίζουν

συνοδό ψωριασική αρθρίτιδα, η οποία εκδηλώνεται συνήθως μέσα σε 5 έως 10 χρόνια από την εμφάνιση των δερματικών βλαβών.<sup>2</sup>

Η ψωρίαση είναι μία ετερογενής νόσος με ποικίλου βαθμού σοβαρότητα ως προς τις εκδηλώσεις της. Οι σοβαρές μορφές της νόσου προσβάλλουν το 20-30% των ασθενών με ψωρίαση, οι οποίοι συνήθως α-

παιτούν συστηματική θεραπεία με ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και με σημαντικό κόστος.<sup>3</sup>

Έχει προταθεί πως ο ορισμός της σοβαρότητας της ψωρίασης δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στο κριτήριο της προσβεβλημένης επιφάνειας σώματος (Body Surface Area, BSA), ή τον δείκτη σοβαρότητας και επιφάνειας της ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) αλλά να περιλαμβάνει και την επίδραση της ψωρίασης στην ποιότητα ζωής του ασθενούς (Quality of Life).<sup>4,5,6</sup> Στον ορισμό της σοβαρής ψωρίασης λαμβάνονται υπόψη επιπρόσθετοι παράγοντες όπως η εντόπιση της νόσου σε "ευαίσθητες" περιοχές (πρόσωπο, χέρια, πόδια, όνυχες, γεννητικά όργανα), η ύπαρξη αρθραλγιών/αρθρίτιδας και τα συνοδά συμπτώματα (άλγος, αιμορραγία, τράβηγμα, έντονος κνησμός).<sup>4</sup>

Οι θεραπευτικές αποφάσεις, επομένως, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τόσο τη σοβαρότητα των δερματικών βλαβών και την επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής, όσο και το κόστος και τους κινδύνους συγκριτικά με τα αναμενόμενα οφέλη για τον ασθενή.<sup>7</sup>

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΚΕΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Οι περισσότεροι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση επιτυγχάνουν ικανοποιητικό έλεγχο της νόσου (σημαντική ή πλήρη κάθαρση) βραχυπρόθεσμα με τουλάχιστον μία από τις κλασικές συστηματικές θεραπείες όπως η κυκλοσπορίνη, η μεθοτρεξάτη, τα ρετινοειδή και η υπεριώδης ακτινοβολία Α με συνδυαστική χρήση ψωραλενίων (PUVA). Ωστόσο, ο μακροπρόθεσμος έλεγχος της νόσου συχνά απαιτεί κάποια μορφή συνεχούς θεραπείας και συνεπώς ενέχει κινδύνους τοξικότητας από τους παραπάνω παράγοντες.<sup>1,3</sup> Επίσης, πολλές από τις θεραπείες αυτές έχουν μεγάλο κόστος, ενώ ένα ποσοστό των ασθενών εμφανίζει ανθεκτικότητα στις συγκεκριμένες θεραπείες.<sup>5</sup>

Έχει αναφερθεί πως 40% των ασθενών ήταν δυσαρεστημένοι από τις κλασικές συστηματικές θεραπείες. Αυτά τα χαμηλά επίπεδα ικανοποίησης σχετίζονται με συγκεκριμένους παράγοντες όπως η τοξικότητα, η δυσκολία στη χρήση, το κόστος των θεραπειών, η αντοχή της ψωρίασης στη θεραπεία, ενώ πιθανώς να αντανakλούν και τις συχνά υπερβολικές, μη ρεαλιστικές προσδοκίες των ασθενών.<sup>6,8</sup> Επίσης, οι υποτροπές της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας και η ανάγκη συνεχούς θεραπείας δημιουργούν προ-

βλήματα στους ασθενείς. Έτσι, προκειμένου μια θεραπεία να παρέχει σημαντικό μακροπρόθεσμο όφελος, απαιτείται να έχει καλή αποτελεσματικότητα με επαναλαμβανόμενα σχήματα χορήγησης.<sup>9</sup>

Συνεπώς, υπάρχει η ανάγκη για μία ταχείας δράσης, μακροπρόθεσμη, ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία που να αντιμετωπίζει την αιτία της νόσου. Οι στόχοι μίας ιδανικής θεραπείας θα πρέπει να είναι η γρήγορη και ικανοποιητική κλινική βελτίωση αρχικά, και η πλήρης κάθαρση στη συνέχεια, με εξαίρεση των συνεχών εξάρσεων και χρόνιο έλεγχο της νόσου. Επίσης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται τα σημεία και τα συμπτώματα της ψωρίασης εκείνα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών δημιουργώντας φυσική αναπηρία, κοινωνική ανικανότητα, συναισθηματική δυσφορία, και επαγγελματικά προβλήματα.<sup>2,10-12</sup>

## ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ ΚΑΙ Η ΑΝΑΓΚΗ ΥΠΑΡΕΞΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ (GUIDELINES) ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ INFILIXIMAB ΣΤΗ ΨΩΡΙΑΣΗ

Οι βιολογικοί παράγοντες αναστέλλουν επιλεκτικά κομβικά μόρια ή κύτταρα του παθογενετικού μηχανισμού της ψωρίασης και έχουν αναδειχθεί τα τελευταία 3-5 χρόνια ως σημαντικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.<sup>5</sup> Οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ως σκοπό να εξασφαλίσουν πως το infliximab μπορεί να συνταγογραφηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ψωρίαση.<sup>3</sup>

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ TNF-A ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΗ ΨΩΡΙΑΣΗ

Ο TNF-α είναι μια 17-kd πρωτεΐνη που αποτελείται από 3 ίδιες υπομονάδες. Είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που παράγεται από πολλά διαφορετικά είδη κυττάρων, όπως τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα Β-κύτταρα και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα Langerhans. Υπάρχει ως διαμεμβρανικό μόριο στην επιφάνεια των κυττάρων που το παράγουν, ως διαλυτή πρωτεΐνη στην κυκλοφορία του αίματος, είτε συνδεδεμένο με υποδοχείς κυτταρικής επιφανείας στα κύτταρα στόχους. Τόσο η μορφή που είναι συνδεδεμένη στη μεμβράνη, όσο και η διαλυτή μορφή είναι βιολογικά ενεργές.<sup>13</sup>

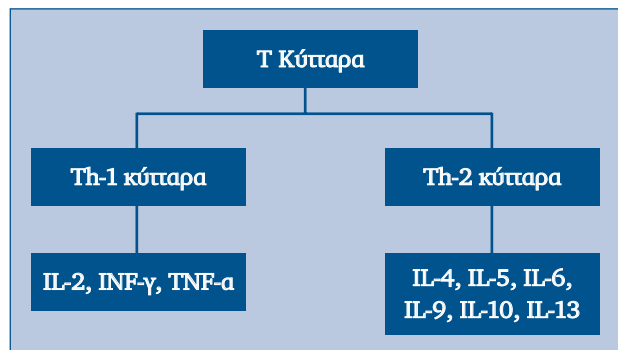
Ο παράγοντας TNF- $\alpha$  διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση πολλών φλεγμονωδών νόσων περιλαμβανομένων της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Bechet και της νόσου Crohn.<sup>13</sup>

Τα τύπου-1 Τ κύτταρα (Th-1, Σχήμα 1) κυριαρχούν στις πλάκες της ψωρίασης και απελευθερώνουν διάφορες φλεγμονώδεις κυτοκίνες, περιλαμβανόμενου του TNF- $\alpha$ .<sup>14</sup>

Αυξημένα ποσά του TNF- $\alpha$  και των υποδοχέων του έχουν βρεθεί στις δερματικές αλλοιώσεις ψωρίασης σε σχέση με το φυσιολογικό δέρμα στον ίδιο ασθενή. Επιπλέον, τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος των ασθενών με ψωρίαση παράγουν περισσότερο TNF- $\alpha$  από υγιείς μάρτυρες.<sup>13</sup>

Η δράση του αυξημένου TNF- $\alpha$  στο δέρμα είναι σύνθετη και πολλαπλή και ο ρόλος του στη ψωρίαση ανεπαρκώς κατανοητός. Επάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα Τ λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα με αποτέλεσμα την μετανάστευση λευκοκυττάρων στην ψωριασική επιδερμίδα. Ρυθμίζει την έκφραση των προσκολλητικών μορίων (ICAM-1) που είναι απαραίτητα για τη μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων στο δέρμα.<sup>15-18</sup>

Επίσης αυξάνει την έκφραση του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα των αγγείων (vascular endothelial growth factor, VEGF), προάγοντας έτσι την αγγειογένεση που πιθανώς να παίζει καθοριστικό ρόλο στην διαταραγμένη μορφολογία των αγγείων που χαρακτηρίζει το ψωριασικό δέρμα<sup>16,19,20</sup> (Σχήμα 2).



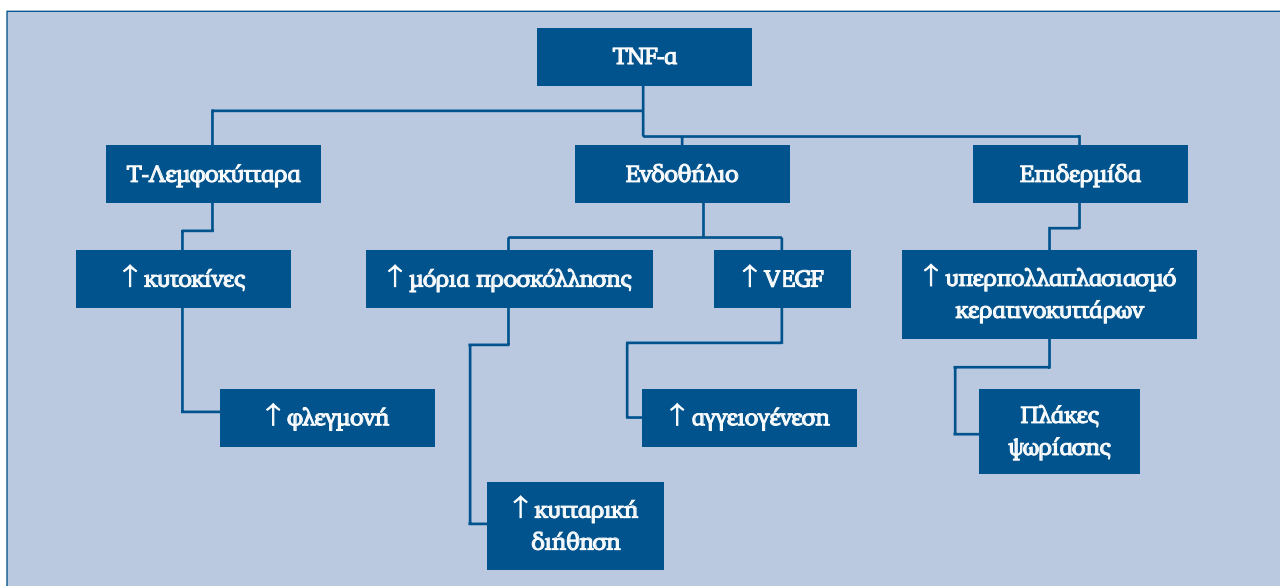
Σχήμα 1 – Κυτταροκίνες που εκκρίνονται από Th1 και Th2 λεμφοκύτταρα.

## INFlixIMAB: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΣΤΗ ΨΩΡΙΑΣΗ

### 1. Ενδείξεις και μηχανισμός δράσης

Το infliximab (Remicade, Centocor, Inc) ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρή ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν ή είναι δυσανεκτικοί, ή έχουν αντένδειξη σε άλλη συστηματική θεραπεία, περιλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της PUVA.

Επιπλέον, έχει επίσημη ένδειξη για τη θεραπεία και άλλων χρόνιων φλεγμονωδών νόσων στις οποίες εμπλέκεται ο TNF- $\alpha$ , όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, και η ψωριασική αρθρίτιδα.<sup>21</sup>



Σχήμα 2 – Δράσεις TNF- $\alpha$  στην αιτιοπαθογένεια της ψωρίασης.

Το infliximab είναι ένα χιμαιρικό IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα (149 kDa) ανθρώπου και επίμυος.

Το infliximab συνδέεται με όλες τις μορφές του TNF-α (διαλυτή μονομερή, διαλυτή τριμερή, διαμεμβρανική, και συνδεδεμένη με υποδοχείς).<sup>22</sup> Συγκεκριμένα, αδρανοποιεί τον διαμεμβρανικό TNF-α που βρίσκεται πάνω στα κύτταρα που τον παράγουν (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, κερατινοκύτταρα, μαστοκύτταρα και ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα) και οδηγεί σε λύση των συγκεκριμένων κυττάρων. Επίσης αδρανοποιεί τον διαλυτό κυκλοφορούντα TNF-α και μπορεί να ανταγωνιστεί με τον υποδοχέα του TNF για θέσεις πρόσδεσης στα κύτταρα στόχους, όπως τα λεμφοκύτταρα, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και τα κερατινοκύτταρα.<sup>14</sup>

Φαίνεται πως προκαλεί ελάττωση της μετανάστευσης των Τ κυττάρων και ελάττωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης, καθώς και ομαλοποίηση της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων και του πάχους της επιδερμίδας, από την 2<sup>η</sup> ήδη εβδομάδα της θεραπείας.

Πρόσφατα περιγράφησαν αποπτωτικές αλλαγές στα κερατινοκύτταρα των βλαβών ψωρίασης ήδη από την 1<sup>η</sup> έγχυση infliximab, υποδηλώνοντας πως πιθανώς ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος των κερατινοκυττάρων να αποτελεί έναν επιπρόσθετο μηχανισμό δράσης του infliximab στη ψωρίαση.<sup>23</sup>

## 2. Δοσολογικό σχήμα και φαρμακοκινητική

Στην ψωρίαση, το infliximab χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης σε δόση 5 mg/kg (σε διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών). Η δόση αυτή επαναλαμβάνεται κατά τη 2<sup>η</sup> και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση (σχήμα 0, 2, 6 εβδομάδων) και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες. Εάν κάποιος ασθενής δεν δείξει ανταπόκριση μετά από 14 εβδομάδες, δηλαδή μετά από 4 δόσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.<sup>21</sup>

Η ασφάλεια, η κλινική αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική πειραματικού σκευάσματος infliximab σε υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα μελετάται και έχει αναφερθεί στα πλαίσια κλινικής μελέτης φάσης Ι.<sup>24</sup>

Το infliximab έχει χρόνο ημίσειας ζωής στον ορό 8-10 ημέρες, ανάλογα με τη δόση η οποία χορηγείται.<sup>21</sup> Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 7.62 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος διακύμανσης, 6.62-10.15) ημέρες για δόση 5 mg/kg και 9.97 (ενδοτεταρτημο-

ριακό εύρος διακύμανσης 6.17-10.1432) ημέρες για δόση 10 mg/kg.<sup>23</sup>

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν πως η διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab σχετίζεται με τη διατήρηση σταθερών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στον ορό. Έτσι, ασθενείς που είχαν ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις infliximab στον ορό μεταξύ των χορηγήσεων, διατήρησαν την βελτίωση του PASI μέχρι την 50<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας.<sup>25</sup>

## 3. Συνιστώμενος έλεγχος προ της έναρξης θεραπείας με infliximab (screening)

Πριν από την έναρξη θεραπείας με infliximab θα πρέπει να λαμβάνεται από όλους τους ασθενείς πλήρες ιατρικό ιστορικό και να διενεργείται κλινική εξέταση και παρακλινικός έλεγχος (Πίνακας 1), ώστε να αποκλεισθούν οι ακόλουθες καταστάσεις:<sup>3</sup>

1. Λανθάνουσα φυματίωση
2. Ενεργείς λοιμώξεις (υψηλού κινδύνου θεωρούνται τα χρόνια έλκη κάτω άκρων, επίμονες ή υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις και η παρουσία ουρηθρικού καθετήρα)
3. Κακοήθεια ή προκαρκινωματώδεις καταστάσεις
4. Απομυελινωτικές νόσοι
5. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (New York Association grade III or IV)
6. Εγκυμοσύνη ή θηλασμός

Οι απόλυτες αντενδείξεις χρήσης infliximab περιλαμβάνουν την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια βαθμού III/IV, την ενεργό, ή την λανθάνουσα μη-θεραπευθείσα φυματίωση, τις ενεργείς σοβαρές λοιμώξεις, τη σήψη, ένα ενεργό κακοήθες νόσημα ή λέμφωμα (ή πρόσφατο ιστορικό αυτών), τη προϋπάρχουσα ή πρόσφατη έναρξη σκλήρυνση κατά πλά-

### Πίνακας 1

Εργαστηριακός έλεγχος προ της έναρξης θεραπείας με infliximab<sup>3</sup>

- Γενική αίματος
- Ηλεκτρολύτες, ουρία, κρεατινίνη, εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
- Έλεγχος ηπατίτιδας Β, C
- HIV έλεγχος για ασθενείς υψηλού κινδύνου
- Αντιπυρηνικά αντισώματα και αντισώματα εναντίον διπλής έλικας DNA
- Γενική ούρων
- Τεστ Mantoux
- Ακτινογραφία θώρακος

κας ή οπτική νευρίτιδα, καθώς και μία γνωστή υπερευαίσθησία στο φάρμακο.

Επίσης στις αντενδείξεις περιλαμβάνονται η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια βαθμού I/II, η ηπατίτιδα B/C, η χρόνια λοίμωξη, ιστορικό κακοήθειας σε ύφεση και ο συνδυασμός με το φάρμακο anakinra (ανταγωνιστής του υποδοχέος της IL-1). Επίσης, συνιστάται η αποφυγή εμβολιασμών με ζώντες οργανισμούς.<sup>26</sup>

#### 4. Έλεγχος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab (monitoring)

Ο απαραίτητος έλεγχος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το infliximab, όπως και με τους λοιπούς βιολογικούς παράγοντες, απαιτεί λιγότερες εξετάσεις σε σχέση με τις κλασικές συστηματικές θεραπείες.<sup>1</sup>

Σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες, συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς ανά 3-6 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με infliximab. Η παρακολούθηση αυτή περιλαμβάνει λήψη λεπτομερούς ιστορικού και κλινική εξέταση για λοίμωξη, κακοήθεια (συμπεριλαμβανόμενης της δερματικής κακοήθειας), απομυελίνωση, καρδιακή ανεπάρκεια και ανύδραση στην έγχυση. Οι λοιμώξεις ελέγχονται ή προλαμβάνονται με προσεκτικό έλεγχο, τόσο προ της θεραπείας (screening), όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (monitoring), αλλά και μετά το τέλος της θεραπείας (follow-up). Ο παρακλινικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται στους 3 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια ανά 6 μήνη, και να περιλαμβάνει γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, ουρία, κρεατινίνη, εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, γενική ούρων και έλεγχο για αυτοαντισώματα ερυθρηματώδους λύκου.<sup>3,27</sup> Επίσης, συστήνεται στα πλαίσια του εργαστηριακού ελέγχου, να μετρώνται τα λιπίδια του αίματος, καθώς έχει αναφερθεί περίπτωση ασθενούς με σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης αίματος μετά από 1 έγχυση infliximab, που ήταν αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>28</sup>

Ουσιαστικά, το εάν απαιτείται συχνότερος παρακλινικός έλεγχος είναι στην κρίση του ιατρού, καθώς συστήνεται εξατομίκευση για κάθε ασθενή βάσει του ιστορικού και των ευρημάτων κατά την κλινική εικόνα και τη φυσική εξέταση.<sup>29</sup>

Σημειώνεται πως οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να συνεχίζουν τη χρήση της για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία αγωγή με infliximab.<sup>21</sup>

#### 5. Αποτελεσματικότητα στη ψωρίαση κατά πλάκας

Πολυκεντρικές, τυχαίοποιημένες, συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει πως η ανταπόκριση της ψωρίασης στη θεραπεία με infliximab είναι ταχεία. Βελτίωση παρατηρήθηκε από την 2<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας, ενώ η μέγιστη ανταπόκριση διαπιστώθηκε την **10<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας, με το 88% των ασθενών να εμφανίζει βελτίωση του PASI κατά 75% (PASI 75)** ή και περισσότερο, σε σχέση με 6% των ασθενών που ελάμβανε εικονικό φάρμακο (placebo). Το 30% των ασθενών υπό θεραπεία διατήρησε αυτήν την βελτίωση έως την 26<sup>η</sup> εβδομάδα παρακολούθησης ενώ η ανταπόκριση στην ομάδα ασθενών που ελάμβανε placebo παρέμεινε χαμηλή καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης αυτής.<sup>25,30</sup>

Σε άλλη συγκριτική μελέτη, αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα θεραπείας σε 301 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας στους οποίους χορηγήθηκε infliximab σε δόση 5 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2, και 6, και στη συνέχεια ανά 8 εβδομάδες μέχρι την 46<sup>η</sup> εβδομάδα. Η κλινική αξιολόγηση κατά την 10<sup>η</sup> εβδομάδα της θεραπείας έδειξε ότι το 80% των ασθενών που έλαβαν infliximab εμφάνισε βελτίωση του PASI κατά 75% ή και περισσότερο, σε σχέση με 3% των ασθενών που ελάμβανε placebo. Επίσης, **την 10<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών εμφάνισε βελτίωση του PASI κατά 90%** ή και περισσότερο, σε σχέση με 1% των ασθενών που ελάμβανε placebo, ανταπόκριση που διατηρήθηκε έως την 24<sup>η</sup> εβδομάδα της θεραπείας. Επιπλέον, το 26% των ασθενών που έλαβαν infliximab εμφάνισε πλήρη κάθαρση της ψωρίασης (PASI 100).<sup>25</sup>

Η συντήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία σταθερής συγκέντρωσης του infliximab στον ορό και ήταν συχνότερη σε ασθενείς που ήταν αρνητικοί για αντισώματα έναντι του infliximab, σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν θετικοί για τα αντισώματα αυτά.<sup>25</sup>

Επίσης, πολύ καλή αποτελεσματικότητα έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με σοβαρή ανθεκτική ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν infliximab με σχήμα χορήγησης στις 0, 2, 6 εβδομάδες και στη συνέχεια ανά 8 εβδομάδες σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, για μέση διάρκεια θεραπείας 25 μήνες.<sup>31,32</sup>

#### 6. Ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά δεδομένα

Κατά τη θεραπεία με infliximab έχει παρατηρηθεί ταχεία και εκσοσημασμένη ελάττωση της διήθησης

της επιδερμίδας από Τ-κύτταρα καθώς και ελάττωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης, και ομαλοποίηση της ανώμαλης κερατινοποίησης των κερατινοκυττάρων στις ψωριασικές πλάκες. Οι ιστολογικές αλλαγές οι οποίες είναι εμφανείς από την 2<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας, προηγούνται της μέγιστης κλινικής ανταπόκρισης και συμβαίνουν παράλληλα με την βελτίωση στους δείκτες PASI και PGA. Επίσης, οι αλλαγές αυτές διατηρούνται 10 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας με infliximab. Αντίθετα, η θεραπεία με κυκλοσπορίνη που κατά πολλούς θεωρείται ο "χρυσός" παράγοντας για την κάθαρση της ψωρίασης, ελαττώνει μεν την διήθηση της επιδερμίδας από τα Τ-κύτταρα κατά 50%, αλλά δεν ομαλοποιεί πάντα την διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, με συνέπεια ταχεία υποτροπή της ψωρίασης μετά τη διακοπή της θεραπείας.<sup>14,33</sup>

Πρόσφατα περιγράφησαν αποπτωτικές αλλαγές στα κερατινοκύτταρα των βλαβών ψωρίασης ήδη μετά την 1<sup>η</sup> έγχυση του infliximab, με την εμφάνιση πυρηνικής συμπίκνωσης, κατακερματισμό χρωματίνης και κενοτοπιώδη εκφύλιση του κυταροπλάσματος. Η ανοσοϊστοχημική χρώση των βλαβών ήταν αρνητική για κασπάση-3, ενώ ήταν θετική για την έκφραση p53 από τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος των κερατινοκυττάρων ίσως είναι ένας σημαντικός μηχανισμός που θα μπορούσε να εξηγήσει τουλάχιστον εν μέρει την ταχεία και παρατεταμένη θεραπευτική δράση του infliximab στη ψωρίαση.<sup>23</sup>

Θεραπεία με infliximab σε 16 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των αγγειογενετικών παραγόντων, και συγκεκριμένα του υποδοχέα Tie2, τόσο στη γονιδιακή του έκφραση, όσο και στην πρωτεϊνική του έκφραση. Συγχρόνως διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση στην έκφραση του m-RNA της αγγειοποιητίνης 1 (Ang 1), και της πρωτεϊνικής έκφρασης των VEGF, Ang 2, Tie2, και TNF-α. Οι VEGF, Ang, και Tie2 βρίσκονται στο ενδοθήλιο, περιαγγειακά και στην επιδερμίδα των ψωριασικών πλακών σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα από ότι στο μη-προσβεβλημένο ή το υγιές δέρμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν πως ένας πιθανός μηχανισμός του infliximab αφορά τη καταστολή της αγγειογένεσης, ιδίως μέσω της αλληλεπίδρασης του VEGF και της οδού ενεργοποίησης των Ang/Tie η οποία πιθανώς να αποτελέσει τον στόχο νέων θεραπειών στο εγγύς μέλλον.<sup>19</sup>

## 7. Επίδραση στη ποιότητα ζωής

Η βελτίωση του DLQI score στους ασθενείς που

έλαβαν θεραπεία με infliximab ήταν ιδιαίτερα σημαντική και σχετιζόταν με το βαθμό ελάττωσης του PASI. Τόσο η αρχική θεραπεία, όσο και η θεραπεία συντήρησης με infliximab, έχουν ως αποτέλεσμα την ταχεία, κλινικά σημαντική, και παρατεταμένη βελτίωση στην σχετιζόμενη-με-το-δέρμα, αλλά και την γενικότερη ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωρίαση.<sup>34</sup>

## 8. Αποτελεσματικότητα του infliximab σε άλλες μορφές ψωρίασης

Το infliximab έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά και σε άλλες μορφές ψωρίασης, για τις οποίες δεν έχει πάρει επίσημη έγκριση (off-label use). Έτσι, έχει αναφερθεί περίπτωση ανταπόκρισης ασθενούς με ψωριασική αρθρίτιδα και ψωριασική **ερυθροδερμία** ανθεκτική σε προηγούμενες τοπικές και συστηματικές θεραπείες, όπως ετρετινάτη, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, υδροξυουρία, και PUVA. Ο συγκεκριμένος ασθενής έλαβε μια μόνο ενδοφλέβια έγχυση infliximab 10 mg/kg, χωρίς αντιδράσεις κατά την έγχυση. Δέκα ημέρες μετά την έγχυση παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ερυθροδερμίας και υποχώρηση της αρθρίτιδας, ενώ στις 4 εβδομάδες διαπιστώθηκε πλήρης κάθαρση του εξανθήματος. Ο ασθενής στη συνέχεια εφάρμοσε πλιοθεραπεία και τοπική τριαμσινολόνη και υποτροπίασε 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.<sup>35</sup>

Παρόμοια αποτελεσματικότητα έχει παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία 4 ασθενών με ανθεκτική ψωριασική ερυθροδερμία και ψωριασική αρθρίτιδα με infliximab και μεθοτρεξάτη.<sup>36</sup>

Η **ψωρίαση των ονύχων**, η οποία συχνά αποτελεί μια ανθεκτική μορφή της νόσου, βελτιώθηκε σε πολύ σημαντικότερο βαθμό στους ασθενείς που έλαβαν infliximab.<sup>37,38</sup> Σημαντική βελτίωση στην ψωριασική ονυχία ήταν εμφανής από την 10<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας. Την 24<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας, η μέση ελάττωση του NPSI ήταν 56% στην ομάδα του infliximab σε σχέση με 0% στην ομάδα placebo. Η απάντηση αυτή διατηρήθηκε μέχρι την 50<sup>η</sup> εβδομάδα. Σημειώνεται ωστόσο, πως η βελτίωση των ονύχων κατά τη θεραπεία καθυστερεί σε σχέση με την βελτίωση των δερματικών συμπτωμάτων.<sup>25,39</sup>

Ενδοφλέβια θεραπεία με infliximab 5 mg/kg έχει αναφερθεί σε ασθενείς με **γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση** του τύπου του von Zumbusch, με ταχεία απάντηση του νοσήματος, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>40,41</sup> Έχει αναφερθεί επιτυχής χρήση του infliximab ανά 6 εβδομάδες για 8 χρόνια

και συνοδό μεθοιρεξάτη σε 1 ασθενή με γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση.<sup>42</sup>

Αντίθετα, έχει προταθεί πως η θεραπεία με TNF-α ανταγωνιστές θα πρέπει να αποφεύγεται στην **ακροφλυκταίνωση**, καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης φλυκταινώδους εξανθήματος των άκρων ή επιδείνωσής του σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ακροφλυκταίνωσης.<sup>43,44</sup>

## 9. Δεδομένα ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες με infliximab παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπου 60% των ασθενών που ελάμβαναν το φάρμακο και στο 40% των ασθενών που έλαβαν placebo.<sup>21</sup> Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, διάρροια, εξάνθημα, ρινίτις, και βήχας.<sup>45</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν σοβαρές λοιμώξεις, που όπως είναι γνωστό μπορεί να συμβούν κατά τη θεραπεία με όλους τους TNFα ανταγωνιστές. Το μόνο σημαντικό στατιστικά εργαστηριακό εύρημα ήταν η ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ιδίως της ανιμοτρανσφεράσης της αλανίνης, σε επίπεδα συνήθως μέχρι 3 φορές πολλαπλάσια του ανώτερου φυσιολογικού ορίου τιμών τους. Η αύξηση αυτή υποχώρησε μετά από διακοπή ή μη της θεραπείας, και στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τις προγραμματισμένες εγχύσεις.

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση φυματίωσης, απομυελίνωσης, καρδιακής ανεπάρκειας ή κακοηθειών, πλην των δερματικών καρκίνων, καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης.<sup>25</sup>

Διπλή τυφλή μελέτη της χρήσης του infliximab στη ψωρίαση κατά πλάκας σε 378 ασθενείς, έδειξε πως υπήρχε συχνότερη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα που ελάμβανε infliximab σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν placebo.<sup>25</sup>

### Αντιδράσεις κατά την έγχυση

Οι αντιδράσεις από την έγχυση του φαρμάκου διακρίνονται σε "οξείες" και "επιβραδυνόμενες". Οι οξείες αντιδράσεις συμβαίνουν σε περίπου 5% όλων των εγχύσεων, εκδηλώνονται μέσα σε 24 ώρες από την χορήγηση και μπορεί να είναι ήπιες (3.1%), μέτριες (1.2%), ή σοβαρές (1% των εγχύσεων). Περιλαμβάνουν εμπύρετο, άλγος θώρακα, διαταραχές αρτηριακής πίεσης (υπόταση ή υπέρταση) και δύσπνοια. Οι επιβραδυνόμενες αντιδράσεις είναι εκείνες που συμβαίνουν από 24 ώρες ως 14 ημέρες μετά την έγχυση, και συμβαίνουν περίπου στο 0.6% των εγχύσεων, ή στο 1.8% των ασθενών. Διακρίνονται ε-

πίσης σε ήπιες, μέτριες ή σοβαρές και περιλαμβάνουν αρθραλγίες, μυαλγίες, κνίδωση, εμπύρετο και κακουχία.<sup>13, 46</sup>

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 2 ώρες μετά από κάθε έγχυση και να υπάρχει η δυνατότητα επείγουσας ιατρικής παρέμβασης, αν χρειαστεί. Ασθενείς στους οποίους έχουν προηγηθεί εγχύσεις με infliximab, θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση επιβραδυνόμενων αντιδράσεων υπερουαισιθησίας.<sup>47</sup>

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις οξέων αντιδράσεων οι οποίες αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς και δεν επανεμφανίστηκαν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου στους συγκεκριμένους ασθενείς. Συνήθως τα συμπτώματα βελτιώνονται σημαντικά ή υποχωρούν τελείως μετά από ρύθμιση (επιβράδυνση ή διακοπή) του ρυθμού έγχυσης και θεραπεία με ακεταμινοφαίνη, αντιισταμινικά, στεροειδή, και/ή αδρεναλίνη.<sup>48</sup>

Οι επιβραδυνόμενες αντιδράσεις είναι σπάνιες. Αντιμετωπίζονται με ακεταμινοφαίνη, αντιισταμινικά και στεροειδή.<sup>48</sup> Επίσης, προτείνεται προφυλακτική θεραπεία με ακεταμινοφαίνη (500-1000 mg) ή αντιισταμινικά από το στόμα πριν τη θεραπεία.<sup>27</sup>

Στην μελέτη φάση III (EXPRESS) για θεραπεία της ψωρίασης με infliximab, έγιναν 2986 εγχύσεις με το φάρμακο, σε σχέση με 347 εγχύσεις με placebo. Κατεγράφησαν αντιδράσεις έγχυσης στο 2.7% των ασθενών με infliximab, σε σχέση με 2.0% των ασθενών που ελάμβαναν placebo. Μόλις το 0.13% των εγχύσεων στη μελέτη αυτή είχε ως αποτέλεσμα σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης.<sup>25</sup>

Η συχνότητα αντιδράσεων από την έγχυση είναι περίπου 2-3 φορές υψηλότερη στους ασθενείς που εμφανίζουν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, από ό,τι στους ασθενείς χωρίς τα αντισώματα αυτά.<sup>3</sup>

### Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, δηλαδή λοιμώξεις που απαιτούν παρεντερική χορήγηση αντιβίωσης ή νοσπεία στο νοσοκομείο, συμπεριλαμβανομένης της σήψης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-TNF-α παράγοντες. Έχουν επίσης περιγραφεί ευκαιριακές λοιμώξεις, ιδίως μυκητιασικές (ιστοπλάσμωση, κοκκιδιομυκητίαση). Ωστόσο, πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ελάμβαναν παραλλήλως ανοσοκατασταλτική θεραπεία, γεγονός που πιθανόν να τους δημιουργήσει συνθήκες προδιάθεσης στην εμφάνιση λοιμώξεων.<sup>26</sup> Παρά τα στοιχεία αυτά, η συνολική συχνότητα των παρατηρούμενων λοιμώξεων σε άτομα που ελάμβαναν θεραπεία με TNF-α ανταγωνι-

στές, όπως προκύπτει από τις κλινικές μελέτες, δεν ήταν υψηλότερη από αυτές στην ομάδα που ελάμβανε placebo.<sup>3</sup>

Με βάση τα αποτελέσματα των ολοκληρωθέντων μελετών, σε 2913 ασθενείς, εκ των οποίων οι 2427 έλαβαν θεραπεία με infliximab και οι 486 με placebo, παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά λοίμωξης. Σε κάθε περίπτωση, ο ασθενής θα πρέπει να είναι ενήμερος για την πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης και να ενημερώνει αμέσως τον θεράποντα ιατρό αν παρατηρήσει ύποπτα σημεία και συμπτώματα.<sup>26</sup>

### Φυματίωση

Ο TNF-α φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα εναντίον της φυματίωσης. Έτσι, είναι αναμενόμενο η αναστολή της δράσης του TNF-α να προδιαθέτει στην εκδήλωση φυματίωσης σε ασθενείς υπό θεραπεία με TNF-α ανταγωνιστές. Ο μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων φυματίωσης σε ασθενείς με αντι-TNF-α θεραπεία έχει αναφερθεί με το infliximab, αν και θα πρέπει να τονιστεί πως το infliximab έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ιδίως στην Ευρώπη όπου το ενδημικό ποσοστό της φυματίωσης είναι το υψηλότερο.

Για να αποτραπεί ένα τέτοιο ενδεχόμενο, θα πρέπει να γίνεται ο κατάλληλος έλεγχος προ της έναρξης θεραπείας με infliximab. Συστήνεται να γίνεται **αντίδραση φυματίνης (Mantoux), και σε περίπτωση που είναι θετική ( $\geq 10-15$  mm αν είχε προηγηθεί BCG εμβολιασμός, ή  $\geq 5$  mm σε περίπτωση συνύπαρξης επιδημιολογικών παραγόντων κινδύνου ή απουσίας ιστορικού BCG εμβολιασμού), να ακολουθείται περαιτέρω έλεγχος προς αποκλεισμό ενεργούς ή λανθάνουσας φυματίωσης σε συνεργασία με πνευμονολόγο. Εάν η ακτινογραφία θώρακος είναι φυσιολογική, συστήνεται θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση με ισονιαζίδη για 9 μήνες ή εναλλακτικά με ισονιαζίδη για 6 μήνες ή ριφαμπικίνη για 4 μήνες. Η θεραπεία με infliximab σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να αρχίζει αφού έχουν προηγηθεί 2 μήνες αντιφυματικής αγωγής. Σε περίπτωση που η ακτινογραφία θώρακος είναι παθολογική, και ο ασθενής πάσχει από ενεργό φυματίωση, τότε θα πρέπει να ολοκληρωθεί η αντιφυματική αγωγή και μετά να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης infliximab.<sup>3,26</sup>**

Συστήνεται κλινική επαγρύπνιση για την πιθανότητα εμφάνισης φυματίωσης καθ'όλη τη διάρκεια θεραπείας με TNF-α ανταγωνιστές, καθώς και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της (η απέκκριση του infliximab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 6 μήνες).<sup>3</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις εκδήλωσης φυματίωσης, η νό-

σος εμφανίζεται μέχρι την 3<sup>η</sup> έγχυση, γεγονός που υποδηλώνει πως η ενεργή λοίμωξη είναι πιθανότατα αποτέλεσμα επανενεργοποίησης μιας προϋπάρχουσας λανθάνουσας φυματίωσης.

Καθώς η φυματίωση είναι μια νόσος που μπορεί να προληφθεί, ο έλεγχος των ασθενών με Mantoux και ακτινογραφία θώρακος είναι σημαντική παράμετρος ασφάλειας κατά τη χορήγηση του infliximab.<sup>49</sup>

### Ανοσογονικότητα

Όλοι οι εγκεκριμένοι ανταγωνιστές του TNF-α είναι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες οι οποίες είναι δυνατόν να επάγουν τον σχηματισμό αντισωμάτων στους ασθενείς που τους χρησιμοποιούν.<sup>26</sup> Αντισώματα εναντίον του infliximab εμφανίζονται σε περίπου 10-20% των ασθενών που υποβάλλονται σε σχήμα θεραπείας 3 δόσεων ακολουθούμενο από δόσεις συντήρησης. Ένα υψηλότερο ποσοστό αντισωμάτων εναντίον του infliximab έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με infliximab μετά από διάστημα διακοπής της θεραπείας  $>16$  εβδομάδων.<sup>21</sup> Έχει αναφερθεί πως όταν το infliximab δίδεται κάθε 8 εβδομάδες ως δόση συντήρησης, η παρουσία αντισωμάτων δεν φαίνεται να επηρεάζει την θεραπευτική ανταπόκριση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή νόσο του Crohn.

Αντίθετα, σε περιπτώσεις που το infliximab δίδεται σε διαλείπουσα βάση για τη νόσο του Crohn, η θεραπευτική ανταπόκριση περιορίζεται χρονικά (35 ημέρες) στους ασθενείς που εμφάνισαν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων, σε σχέση με εκείνους που είχαν χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων (71 ημέρες).<sup>26</sup>

Υπάρχουν στοιχεία πως η σύγχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων (π.χ. μεθοτρεξάτης) στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη νόσο Crohn πιθανώς να ελαττώνει το μέγεθος της ανοσογονικότητας.<sup>26</sup> Άλλοι συγγραφείς περιέγραψαν ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που ελάμβαναν μονοθεραπεία με infliximab 5 mg/kg ανά 6 μήνες για 3 χρόνια, στους οποίους υπήρχε παρατεταμένη κλινική απάντηση χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.<sup>50</sup>

### Νεοπλασίες-λεμφώματα

Ένα από τα σημαντικότερα σημεία συζήτησης αφορά την πιθανότητα εκδήλωσης κακοηθειών και συγκεκριμένα λεμφοϋπερπλαστικών εξεργασιών με την χρήση των αντι-TNFα παραγόντων. Οι συζητήσεις αυτές περιπλέκονται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ή ψω-



ρίαση έχουν υψηλότερη επίπτωση λεμφώματος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>51</sup>

Έχει αναφερθεί πως ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας στους ασθενείς με RA που έλαβαν θεραπεία με infliximab ήταν ίδιος (1.3%) με τον αναμενόμενο για τους μη-θεραπευόμενους-με-infliximab ασθενείς (1.5%) προηγούμενης μελέτης.<sup>49</sup> Επίσης, σε προοπτική μελέτη 18.572 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ανάπτυξης λεμφώματος και της θεραπείας με infliximab ή etanercept.<sup>52</sup>

Αντίθετα, μελέτη σχετικά με τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του TNF, δηλαδή με το infliximab και το adalimumab, έδειξε αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών συγκριτικά με το placebo (OR, Odds Ratio 3.3). Οι κακοήθειες ήταν σημαντικά συχνότερες στους ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες δόσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν χαμηλότερες δόσεις των φαρμάκων, υποδηλώνοντας ένα δοσοεξαρτώμενο κίνδυνο κακοηθειών με τις θεραπείες αυτές.<sup>53</sup> Επιπλέον, μελέτη σε 757 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν infliximab ή etanercept, σε σχέση με ασθενείς που ελάμβαναν κλασική θεραπεία, έδειξε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος, αλλά χωρίς αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συμπαγών όγκων.<sup>54</sup>

Από την πρώτη κυκλοφορία του infliximab το 1998, έχουν αναφερθεί 6 περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα σε εφήβους και νεαρούς ασθενείς με νόσο του Crohn στις Ηνωμένες Πολιτείες, που ελάμβαναν Infliximab συγχρόνως με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη. Το ηπατοσπληνικό λέμφωμα είναι μια πολύ σπάνια μορφή non-Hodgkin λεμφώματος με πολύ επιθετική-συνήθως θανατηφόρο- πορεία νόσου. Εκτιμάται ότι περίπου 270.000 ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν εκτεθεί στο infliximab, και στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 10.000 ασθενείς με νόσο του Crohn είναι κάτω της ηλικίας των 18 ετών. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με infliximab δεν μπορεί να αποκλεισθεί.<sup>55</sup>

Η εμφάνιση λεμφαδενοπάθειας σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με TNF ανταγωνιστή, αποτελεί ένδειξη για παρακολούθηση και λήψη βιοψίας εάν είναι άγνωστη αιτιολογία και εμφανίζει επιμονή ή επιδείνωση.<sup>49</sup>

Επομένως, ο κίνδυνος νεοπλασίας με τη θεραπεία με τους αντι-TNF παράγοντες παραμένει ένα ανοικτό ερώτημα το οποίο θα απαντηθεί καθώς συσ-

σωρεύονται στοιχεία από μεγάλο αριθμό ασθενών, με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.<sup>26</sup>

### **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**

Η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών παθήσεων, η οποία έχει εν μέρει αποδοθεί στην παρουσία διαφόρων παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, και τη διαταραχή λιπιδίων αίματος.<sup>56-58</sup>

Λόγω απουσίας αποδεικτικών στοιχείων για ευεργετική δράση των αντι-TNFα παραγόντων στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, συστήνεται η αποφυγή τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III ή IV, σύμφωνα με τη New York Heart Association (NYHA).<sup>59</sup>

### **Ερυθηματώδης λύκος**

Η θεραπεία με etanercept και infliximab έχει συσχετιστεί με εμφάνιση αντιπυρηνικών αντισωμάτων και αντι-DNA αντισωμάτων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρουσία των αντισωμάτων αυτών είναι άνευ κλινικής σημασίας, αν και έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου φαρμακευτικού ερυθηματώδους λύκου, ή δερματικού λύκου (δισκοειδούς, επηρημένου), οι περισσότερες των οποίων ήταν αναστρέψιμες με την διακοπή της θεραπείας.<sup>60-62</sup>

### **Απομυελινωτικές νόσοι**

Στη βιβλιογραφία, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς υπό αντι-TNFα θεραπεία. Έως ότου προκύψουν περισσότερα μακροχρόνια στοιχεία ασφάλειας, η θεραπεία με TNFα ανταγωνιστές θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιστορικό σκλήρυνσης κατά πλάκας, και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως μόλις ο ασθενής εμφανίσει καινούργια νευρολογικά σημεία και συμπτώματα.<sup>26</sup>

Πρόσφατη δημοσίευση αναφέρει τη πιθανή χρησιμότητα μαγνητικής τομογραφίας (MRI) προ της έναρξης θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες προς έλεγχο ύποπτων σημείων λευκοεγκεφαλοπάθειας λόγω προϋπάρχουσας υποκλινικής απομυελίνωσης του κεντρικού νευρικού συστήματος.<sup>63</sup>

### **Πρόσφατα δημοσιευθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που εμφάνισαν **σοβαρή ηπατική βλάβη** ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με infliximab.<sup>5,64</sup> Η μία περίπτωση αφορούσε εμφάνιση χολοστατικής

ηπατική νόσου μετά από 8 μήνες θεραπείας, και εξέλιξη της σε ηπατική ανεπάρκεια παρά την επιθετική συστηματική θεραπεία με πρεδνιζολόνη και διενέργεια ηπατικής μεταμόσχευσης 45 ημέρες μετά. Η δεύτερη περίπτωση αφορούσε την εμφάνιση αυτοάνοσης ηπατίτιδας μετά από 12 εγχύσεις infliximab. Η συστηματική θεραπεία με πρεδνιζολόνη και αζαθειοπρίνη οδήγησε στην πλήρη υποχώρηση της νόσου 1 μήνα αργότερα.<sup>5</sup>

Ολιγάριθμες περιπτώσεις **περιφερικής νευροπάθειας** έχουν επίσης αναφερθεί, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή του infliximab και τη θεραπεία με ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη.<sup>65</sup>

Στη διαφοροδιάγνωση των δερματικών βλαβών που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες θα πρέπει να περιλαμβάνεται και η **διάμεση κοκκιοματώδης δερματίτιδα**.<sup>66</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη θεραπείας 23 ασθενών με σοβαρή, ανθεκτική ψωρίαση κατά πλάκας με infliximab, το 25% από αυτούς αναγκάστηκε να διακόψει τη θεραπεία λόγω εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι 2 ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές συστηματικές λοιμώξεις περιλαμβανόμενων εξωπνευμονικής φυματίωσης (σπληνικό απόστημα) και κυτταρίτιδος, και 6 αναγκάστηκαν να διακόψουν τη θεραπεία λόγω αντιδράσεων κατά την έγχυση (2 ασθενείς), σοβαρής θρομβοκυτοπενίας (1 ασθενής), ηπατίτιδας (1 ασθενής) και κακοήθειας (2 ασθενείς).<sup>32</sup>

## 10. Προγνωστικοί δείκτες απάντησης σε θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες

Αν και οι anti-TNFα παράγοντες αποτελούν μια σημαντική θεραπευτική εξέλιξη, υπάρχει μια μερίδα ασθενών που δεν εμφανίζουν βελτίωση κατά τη χρήση τους (non-responders). Καθώς οι παράγοντες αυτοί έχουν υψηλό κόστος καθώς και κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη η ύπαρξη προγνωστικών κριτηρίων σχετικά με το ποιοί από τους ασθενείς θα ανταποκριθούν στη θεραπεία.

Η μόνη σχετική μελέτη που υπάρχει, αφορά ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε θεραπεία με infliximab ή etanercept. Όπως παρατηρήθηκε, η ηλικία των ασθενών, η διάρκεια της νόσου, και ο αριθμός των προηγούμενων ληφθεισών θεραπειών, δεν σχετίστηκαν με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι γυναίκες, καθώς και οι καπνιστές ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν. Επίσης, η βαρύτητα της νόσου σχετιζόταν με χαμηλότερη πιθανότητα απάντησης.

Πιθανώς άλλοι παράγοντες, περιλαμβανομένων και γενετικών διαφορών ως προς τον μεταβολισμό του φαρμάκου να επηρεάζουν την κλινική ανταπόκριση με αυτούς τους βιολογικούς παράγοντες.<sup>67</sup>

## ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ INFLIXIMAB ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Το infliximab έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά (off-label) σε διάφορες δερματοπάθειες με ποικίλα αποτελέσματα (Πίνακας 2).<sup>68</sup> Βελτίωση έχει παρατηρηθεί μετά από θεραπεία με infliximab για γαγγραινώδες πυόδερμα,<sup>69,70</sup> ή acne conglobata.<sup>71</sup> Τα αποτελέσματα της θεραπείας με infliximab ασθενών με διαπυτυκική ιδρωταδενίτιδα είναι αντικρουόμενα.<sup>72-74</sup> Επίσης, έχει δοκιμασθεί θεραπεία ενήλικων ασθενών με ερυθρά ιόνθιο πιτυρίαση με ή χωρίς βελτίωση της νόσου.<sup>75-77</sup> Χρειάζονται περισσότερες ελεγχόμενες μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του infliximab σε δερματοπάθειες πλην της ψωρίασης.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το infliximab αποτελεί ένα νέο φάρμακο εναντίον της ψωρίασης με εξαιρετική και μακροπρόθεσμη κλινική αποτελεσματικότητα και ταχεία έναρξη δράσης. Το προφίλ ασφάλειας του infliximab είναι ικανοποιητικό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν τη χρήση του περιορίζονται σημαντικά με το λεπτομερή κλινικό και παρακλινικό έλεγχο προ της έναρ-

Πίνακας 2	Πειραματική χρήση του infliximab σε δερματικές νόσους πλην της ψωρίασης	
	Δερματική Νόσος	Κλινικό αποτέλεσμα
	Πομφολυγώδεις νόσοι	
	<i>Κοινή πέμφιγα</i>	Βελτίωση
	<i>Ουλωτικό πεμφιγοειδές</i>	Βελτίωση
	<i>Υποκεράτιος φλυκταίνωση</i>	Χωρίς βελτίωση
	Γαγγραινώδες πυόδερμα	Βελτίωση
	Διαπυτυκική ιδρωταδενίτιδα	Αντικρουόμενα αποτελέσματα
	Δερματική σαρκοειδωση	Αντικρουόμενα αποτελέσματα
	<b>Ερυθρά ιόνθιο πιτυρίαση</b>	Αντικρουόμενα αποτελέσματα

ξεως της θεραπείας. Απαιτείται μακροπρόθεσμο follow-up, συνεχής φαρμακοεπαγρύπνιση και περισσότερες συγκριτικές μελέτες, ώστε να εκτιμηθούν πλήρως οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση του infliximab στη θεραπεία της ψωρίασης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sterry W, Barker J, Boehncke WH et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004;151:3-17.
2. Christophers E. Raising expectations with biologics. *Skin & Allergy News* 2005;(Suppl):3-5.
3. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153:486-497.
4. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000;43:281-5.
5. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1-125.
6. Winterfield LS, Menter A, Gordon K et al. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl II):ii87-ii90.
7. Feldman SR. Psoriasis treatment. *Curr Probl Dermatol* 1998;10:1-40.
8. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: Results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:434-44.
9. Stern RS. A promising step forward in psoriasis therapy. *JAMA* 2003;290:3133-3135.
10. Krueger G, Koo J, Lebwohl M et al. The impact of psoriasis on quality of life. Results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Arch Dermatol* 2001; 137:280-284.
11. Choi J, Koo JYM et al. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S57-61.
12. Rapp SR, Feldman SR. The promise and challenge of new biological treatments for psoriasis: how do they impact quality of life? *Dermatol Ther* 2004;17:376-382.
13. Winterfield LS, Menter A. Infliximab. *Dermatol Ther* 2004; 17:409-426.
14. Gottlieb A, Masud S, Ramamurthi R et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:68-75.
15. Choy EHS, Panayi GSP. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344:907-916.
16. Krueger C, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:S94-100.
17. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S44-5.
18. Boyman O, Hefti HP, Conrad C et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . *J Exp Med* 2004; 199:731-736.
19. Markham T, Mullan R, Golden-Mason L et al. Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1003-12.
20. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:S67-S80.
21. Remicade Summary of products characteristics. 2006.
22. Fleischmann R, Shealy D. Developing a new generation of TNF $\alpha$  antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Intervention* 2003;3:310-318.
23. Kruger-Krasagakis S, Galanopoulos VK, Giannikaki L et al. Programmed cell death of keratinocytes in infliximab-treated plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 154:460-466.
24. Westhovens R, Houssiau F, Joly J et al. A phase I study assessing the safety, clinical response, and pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:847-53.
25. Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *The Lancet* 2005; 366:1367-1374.
26. Hochberg MC, Lebwohl MG, Plevy SE et al. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a Consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34:819-836.
27. Ortonne JP. Practical aspects of psoriasis management with biologics. *Skin & Allergy News* 2005;(Suppl):6-7.
28. Antoniou C, Dessinioti C, Katsambas A et al. Elevated triglyceride and cholesterol levels after intravenous anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in a patient with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2007; 156:1090-1.
29. Huang W, Cordoro KM, Taylor SL et al. To test or not to test? An evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:970-7.
30. Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
31. Kalb RE, Gurske J. Infliximab for the treatment of psoriasis: clinical experience at the State University of New York at Buffalo. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:616-22.
32. Smith CH, Jackson K, Bashir SJ et al. Infliximab for

- severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol* 2006; 155:160-169.
33. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MBM et al. Early effects of tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:769-773.
  34. Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1161-1168.
  35. O'Quinn RP, Miller JL. The effectiveness of tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 2002;138:644-648.
  36. Heikkilä H, Ranki A, Cajanus S et al. *Arch Dermatol* 2005; 141:1607-1610.
  37. Hussain W, Coulson I, Owen C. Severe recalcitrant nail psoriasis responding dramatically to infliximab: report of two patients. *Clin Exp Dermatol* 2008; Epub ahead of print.
  38. Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A et al. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol* 2008; Epub ahead of print.
  39. Bianchi L, Bergamin A, de Felice C et al. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:736-7.
  40. Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. *J Cutan Med Surg* 2004;8:224-8.
  41. Lewis TG, Tuchinda C, Lim HW et al. Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. *J Drugs Dermatol* 2006;5:546-8.
  42. Varma R, Cantrell W, Elmets C et al. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis: 6 years later. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; Epub ahead of print
  43. Michaelsson G, Kajermo U, Michaelsson A et al. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor- $\alpha$  in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol* 2005; 153:1220-1247.
  44. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005;52:2513-8.
  45. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol sci* 2005; 38:75-87.
  46. Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology* 2005; 211:209-217.
  47. Gottlieb A. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S112-7.
  48. Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-24.
  49. Fleischmann R, Yocum D. Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? *Arthritis Res Ther* 2004; 6(suppl 2):S12-S18.
  50. Braun J, Baraliakos X, Brandt J et al. Persistent clinical response to the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005;44:670-676.
  51. Margolis D, Bilker W, Hennessy S et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137:778-83.
  52. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumour necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1740-51.
  53. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-2285.
  54. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:699-703.
  55. Remicade. Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος. Παράρτημα Ι. 2006.
  56. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I et al. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303(1-2):33-9.
  57. Skoczynska AH, Turzyn B, Barancewicz-Losek M et al. High-density lipoprotein cholesterol in patients with psoriatic arthritis. *JEADV* 2003;17:348-372.
  58. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthritis, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 34:585-592.
  59. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Doria A et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , biologic agents and cardiovascular risk. *Lupus* 2005; 14:780-784.
  60. Benucci M, Li Gobbi F, Fossi F et al. Drug-induced lupus after treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005;11:47-9.
  61. Stratigos AJ, Antoniou C, Stamatiodaki S et al. Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:150-3.
  62. Schneider SW, Staender S, Schluter et al. Infliximab-induced lupus erythematosus tumidus in a patient with rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 2006;142:115-116.
  63. Bellesi M, Logullo F, Di Bella P et al. CNS demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *J Neurol* 2006; 253:668-669.
  64. Tobon GJ, Canaw C, Jaller JJ et al. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26:578-81.
  65. Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:258-60.
  66. Deng A, Harvey V, Sina B et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol* 2006; 142:198-202.

67. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ et al. Predictors of response to anti-TNF- $\alpha$  therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45:1558-65.
68. Rigopoulos D, Korfitis C, Gregoriou S et al. Infliximab in dermatological treatment: beyond psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:123-33.
69. Swale VJ, Saha M, Kapur N et al. Pyoderma gangrenosum outside the context of inflammatory bowel disease treated successfully with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:134-6.
70. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Sherry A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Gut* 2006; 55:505-9.
71. Shirakawa M, Uramoto K, Harada FA. Treatment of acne conglobata with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:344-6.
72. Sullivan TP, Welsh F, Kerdel FA et al. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;149:1046-9.
73. Usmani N, Clayton TH, Everett S et al. Variable response of hidradenitis suppurativa to infliximab in four patients. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:204-5.
74. Farder I, Dupuy A, Kerob D et al. Infliximab for severe hidradenitis suppurativa: transient clinical efficacy in 7 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:624-8.
75. Manoharan S, White S, Gumparthy K et al. Successful treatment of type I adult-onset pityriasis rubra pilaris with infliximab. *Australas J Dermatol* 2006; 47:124-9.
76. Lu R, George SJ, Hsu S. Pityriasis rubra pilaris: failure of combination treatment with acitretin and infliximab. *Dermatol Online J* 2006;12:18.
77. Liao WC, Mutasim DF. Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 2005; 141:423-5.

#### Αθήνηλογραφία: Α. Ι. Στρατηγός

Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Ι. Δραγούμη 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα

# Το ALTARGO θεραπεύει το ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟ ΚΗΡΙΟ ΣΕ ΜΟΛΙΣ ΠΕΝΤΕ ΗΜΕΡΕΣ<sup>1</sup>

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΝ ΠΡΩΤΗ ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΠΡΩΤΟ ΣΕ  
**20**  
ΧΡΟΝΙΑ  
ΜΕ ΜΙΑ ΝΕΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ



**Βραχυχρόνια θεραπεία για μολυσματικό κηρίο,  
επιμολυσμένες μικρές ρήξεις, εκδορές ή  
ράμματα τραυμάτων<sup>1</sup>**

**Altargo**<sup>®</sup>  
retapamulin 1% ointment

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Altargo 1% αλοιφή

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g περιέχει 10 mg ρεταπαμουλίνη (1% w/w).

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Βραχυχρόνια θεραπεία των ακόλουθων επιπολής δερματικών λοιμώξεων: Μολυσματικό κηρίο.

Επιμολυσμένες μικρές ρήξεις, εκδορές ή ράμματα τραυμάτων.

Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την κλινική δράση της ρεταπαμουλίνης έναντι διαφόρων τύπων χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (*Staphylococcus aureus*).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με την κατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων.

##### 4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή ή πιθανολογούμενη υπερευαίσθηση στη ρεταπαμουλίνη ή στο έκδοχο.

##### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε περίπτωση ευαισθητοποίησης ή σοβαρού τοπικού ερεθισμού από τη χρήση της αλοιφής ρεταπαμουλίνης, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία, να σκουπίζεται προσεκτικά η αλοιφή και να εφαρμόζεται κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για τη λοίμωξη. Η αλοιφή ρεταπαμουλίνης δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με τα μάτια και βλεννογόνους υμένες. Εφιστάται η προσοχή προς αποφυγή κατάποσης. Η ρεταπαμουλίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που είναι γνωστό ή πιθανολογείται ότι οφείλονται σε ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (MRSA) (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές μελέτες δευτερογενούς επιμολυσμένων ανοικτών τραυμάτων, η ρεταπαμουλίνη δεν ήταν επαρκώς αποτελεσματική σε ασθενείς με λοιμώξεις που οφείλονται σε ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη *Staphylococcus aureus* (MRSA). Η απία της μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκε στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν είναι γνωστή. Το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται, εφόσον δεν

παρατηρείται βελτίωση ή παρατηρείται επιδείνωση στην προσβεβλημένη περιοχή μετά από 2-3 ημέρες θεραπείας.

Η ρεταπαμουλίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αποστημάτων. Η αλοιφή ρεταπαμουλίνης περιέχει βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του δέρματος (π.χ. δερματίτιδα από επαφή) ή ερεθισμό των ματιών και των βλεννογόνων υμένων. Όπως και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, η παρατεταμένη χρήση ρεταπαμουλίνης μπορεί να προκαλέσει υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών, περιλαμβανομένων μυκήτων.

##### 4.6 Κόσηση και γαλουχία

###### Κόσηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικά αποτελέσματα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά από του στόματος χορήγηση ενώ είναι ανεπαρκείς στην αξιολόγηση των επιδράσεων κατά τον τοκετό και στην εμβρυική/μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η αλοιφή ρεταπαμουλίνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εφόσον ενδείκνυται σαφώς τοπική αντιμικροβιακή θεραπεία και η χρήση ρεταπαμουλίνης κρίνεται προτιμότερη από τη χορήγηση συστηματικού αντιμικροβιακού παράγοντα.

###### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεταπαμουλίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε ενήλικες παρατηρείται ελάχιστη συστηματική έκθεση, συνεπώς η έκθεση του βρέφους που θηλάζει είναι πιθανόν αμελητέα. Η απέκκριση της ρεταπαμουλίνης στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Θα πρέπει να αποφραστεί εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται η αγωγή με Altargo. λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της αγωγής με Altargo για τη γυναίκα.

##### 4.8 Αντεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε Altargo σε 2150 ασθενείς με επιπολής δερματικές λοιμώξεις, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν ερεθισμός της θέσης εφαρμογής, η οποία επηρέασε το 1% περίπου των ασθενών. Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση της συχνότητας:

Συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$   
Όχι συχνές  $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$   
Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οργανικά συστήματα	Συχνές	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ανεπάρκεια της θέσης εφαρμογής Ερεθισμός	Ανεπάρκεια της θέσης εφαρμογής  Άλλος Κνησμός Ερύθημα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Δερματίτιδα από επαφή

#### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Ltd  
Greenford Road  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
Ηνωμένο Βασίλειο

#### Βιβλιογραφία:

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Altargo
2. Butler MS and Buss AD. Biochemical Pharmacology 2006 (71): 919-929.

Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών του προϊόντος ή απευθυνθείτε στην GlaxoSmithKline A.E.B.E., Τηλ: 210 6882100