

Ψωρίαση 2008: Θεραπευτικός οδηγός

**Κοσμαδάκη Μ.
Αντωνίου Χ.
Αυγερινού Γ.
Στρατηγός Α.Ι.
Σταυρόπουλος Π.
Ποτουρίδου Ε.
Πολυδώρου Δ.
Στεφανάκη Ε.
Κατσάμπας Α.**

Ιατρείο Ψωρίασης, Α΄ Παν/κή Δερματολογική Κλινική, Νοσ. "Α. Συγγρός", Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση υπολογίζεται ότι αφορά σε πάνω από το 3% του πληθυσμού της Ελλάδας. Πιο συχνή είναι η ψωρίαση που εμφανίζεται σε μορφή πλακών (ψωρίαση κατά πλάκες). Συνήθως αυτές οι βλάβες είναι σταθερές, αλλά μπορεί και να επεκταθούν γρήγορα σε μεγάλη επιφάνεια του δέρματος. Η σταγονοειδής ψωρίαση αφορά μικρές ωοειδείς πλάκες με ήπια απολέπιση, που συχνά εμφανίζονται μετά από λοίμωξη. Μετάβαση σε ψωρίαση κατά πλάκες είναι πιθανή. Η φλυκταινώδης ψωρίαση εμφανίζεται με μικρές φλύκταινες και μπορεί να είναι εντοπισμένη (παλάμες - πέλματα) ή να αφορά όλο το σώμα και να συνοδεύεται από πυρετό και κακουχία (γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση). Η

ψωρίαση μπορεί να προσβάλει αρθρώσεις (ψωριασική αρθρίτιδα), με ή χωρίς συμπτώματα από το δέρμα. Επίσης μπορεί να εντοπίζεται σε πτυχές (ανάστροφη ψωρίαση) και στα νύχια.

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπια ψωρίαση κατά πλάκες, αλλά αρκετοί είναι κι αυτοί με μέτρια ή σοβαρή νόσο. Δεν υπάρχουν σαφείς ορισμοί σχετικά με τους χαρακτηρισμούς βαρύτητας της νόσου. Γενικά, ήπια θεωρείται η ψωρίαση που αφορά επιφάνεια μικρότερη του 5 - 10% του σώματος, και μέτρια όταν αφορά επιφάνεια τουλάχιστον 10% του σώματος. Οι παράμετροι που συχνότερα χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τη βαρύτητα της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία είναι το BSA (Body Surface Area), το PASI (Psoriasis Area and Severity Index) και το PGA (Physicians Global Assessment) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1

Παράμετροι που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της βαρύτητας της ψωρίασης

Body Surface Area (BSA)

- Ποσοστό επιφάνειας σώματος που φέρει ψωριασικές βλάβες >10% σημαίνει τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας νόσος
- Η παλάμη του χεριού είναι περίπου το 1% της επιφάνειας σώματος



Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

- Τιμές από 0 ως 72
- >10 σημαίνει τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας νόσος

Physician's Global Assessment (PGA)

Αξιολογεί κατά μέσο όρο ερύθημα, διήθηση, απολέπιση σε όλες τις βλάβες

- 0 = Κανένα σύμπτωμα
- 1 = Ελάχιστα συμπτώματα
- 2 = Ήπια συμπτώματα
- 3 = Μέτρια συμπτώματα
- 4 = Έντονα, σοβαρά συμπτώματα

Το PASI, εκτός από την έκταση, αξιολογεί και το ερύθημα, τη διήθηση και την απολέπιση των ψωριασικών βλαβών και μπορεί έχει τιμές από 1 ως 72. PASI 75 και PASI 90 σημαίνει μία 75% ή 90% αντίστοιχα βελτίωση του αρχικού PASI σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Έχει επικρατήσει, ως μέθοδος αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου, σε κλινικές μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα φαρμάκων.

Δεν υπάρχει καμία ριζική θεραπεία για την ψωρίαση, αν και υπάρχουν αποτελεσματικές κατασταλτικές θεραπείες που στοχεύουν στο να εξαφανίσουν τις βλάβες ή στο να τις ελαττώσουν σε έκταση και βαρύτητα ώστε να είναι ανεκτές από τον ασθενή. Για την πλειονότητα των ασθενών, η ψωρίαση ακολουθεί μια χρόνια πορεία, που περιέχει και διαστήματα ύφεσης. Το πότε θα συμβούν οι υποτροπές είναι δύσκολο να προβλεφθεί.

Η ψωρίαση δε θεωρείται πια νόσος μόνο του δέρματος - αλλά μία συστηματική νόσος, όπως για παράδειγμα η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι, οι ασθενείς με ψωρίαση εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό από αυτούς που δεν έχουν ψωρίαση, και άλλες ασθένειες όπως καρδιαγγειακές νόσους, υπέρταση, διαβήτη, δυσλιπιδαιμίες, παχυσαρκία, κατάθλιψη. Η ψωρίαση και οι παραπάνω αναφερθείσες παθήσεις πιθανολογείται ότι συνδέονται, τουλάχιστον εν μέρει, με τους προφλεγμονώδεις παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης (όπως ο TNF-α) και μάλλον και στην παθογένεια των σχετιζόμενων παθήσεων (ιδιαίτερα το υπερλιπιδαιμικό σύνδρομο). Χωρίς να υπάρχουν σαφή δεδομένα, υποθέτουμε σήμερα, ότι, η υψηλότερη θνητότητα που έχουν οι ψωριασικοί ασθενείς (κυρίως λόγω επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα), μπορεί να ελατωθεί με έγκαιρη και τακτική θεραπευτική αγωγή για την ψωρίαση. Κάποια πρώτα δεδομένα προτείνουν ότι φάρμακα που ανταγωνίζονται τον TNF-α ελαττώνουν τον κίνδυνο για επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα, αφού ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν για πολλά έτη αγωγή με αντi-TNF-α, είχαν λιγότερες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει αυτήν τη θεραπεία.

Παραδοσιακά η θεραπεία της ψωρίασης μπορεί να είναι αποκλειστικά τοπική, συστηματική ή συνδυασμός τοπικής και συστηματικής (Πίνακας 2). Η θεραπεία πρέπει να επιλέγεται ανάλογα με την ανατομική εντόπιση, βαρύτητα, διάρκεια της νόσου, τις προηγούμενες θεραπείες, την ηλικία του ασθενούς καθώς και την ύπαρξη ή όχι αρθρίτιδας (Πίνακας 3). Σημασία, επίσης, στην επιλογή της θεραπείας έχει ο

Κατηγορίες φαρμάκων για την ψωρίαση

Τοπικά

Κορτικοστεροειδή
Ανάλογα της βιταμίνης D
Καλσιποτριόλη
Καλιτριόλη
Τακαλιτόλη
Συνδυασμός βιταμειθραζόλης και καλσιποτριόλης
Ταζαροτένη
Ανθραλίνη
Πίσσα

Φωτοθεραπεία + Φωτοχημειοθεραπεία

UVB ευρέους φάσματος
UVB στενού φάσματος
PUVA
Τοπική
Συστηματική

Συστηματικά

Μεθοτρεξάτη
Κυκλοσπορίνη
Ρετινοειδή
Φουμαρικά παράγωγα (δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα)

Βιολογικά φάρμακα

Efalizumab
Etanercept
Infliximab
Adalimumab

βαθμός ψυχολογικής και κοινωνικής επιβάρυνσης που συνοδεύει την ψωρίαση. Συχνά αυτή υποτιμάται από τους θεράποντες ιατρούς και ίσως οδηγεί σε παροχή λιγότερης φροντίδας από αυτήν που πραγματικά χρειάζεται ο ασθενής. Για παράδειγμα, μία μικρή έκταση ψωρίαση που αφορά όμως στις παλάμες, μπορεί να επηρεάζει σημαντικά τη ζωή του ασθενούς (εργασία, κοινωνικές σχέσεις) και να χρειάζεται επιθετική θεραπεία. Η επιρροή της ψωρίασης στην ποιότητα ζωής του ασθενούς αξιολογείται με ερωτηματολόγια που συμπληρώνουν οι ασθενείς, με τα οποία καταρτίζεται ο δείκτης ποιότητας ζωής (Dermatology Life Quality Index - DLQI). Είναι εντυπωσιακό ότι μία έρευνα κατά την οποία συγκρίθηκαν η ποιότητα ζωής στην ψωρίαση, με αυτή που έχουν ασθενείς με άλλες ασθένειες, έδειξε, ότι οι ψωριασικοί υποφέρουν από τη νόσο τους περισσότερο

Πίνακας 3		
Ψωρίαση. Θεραπευτικές επιλογές		
Ήπια ψωρίαση	Τοπική θεραπεία	Κορτικοστεροειδή ανάλογα της βιταμίνης D (καλσιποτριόλη, καλσιτριόλη), ταζαροτένη, αναστολείς της καλσινευρίνης, (pimecrolimus, tacrolimus), ανθραλίνη, πίσσα
Μέτρια ψωρίαση	Τοπική ή συστηματική θεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία	
Σοβαρή ψωρίαση	Συστηματική θεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία	Φωτοθεραπεία, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, ρετινοειδή, efalizumab, etanercept, adalimumab, infliximab
Ψωριασική αρθρίτιδα	Συστηματική θεραπεία	Κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, etanercept, adalimumab, infliximab
Ψωρίαση παλαμών - πελμάτων	Τοπική ή συστηματική θεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία	Τοπική PUVA, ασιτρετίνη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, efalizumab, etanercept, adalimumab
Φλυκταινώδης ψωρίαση	συστηματική θεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία	Ασιτρετίνη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, etanercept, adalimumab, infliximab
Ερυθροδερμική ψωρίαση	Συστηματική θεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία	Σσιτρετίνη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, etanercept, adalimumab, infliximab

Σε **περιορισμένης έκτασης ψωρίαση** (ήπια ψωρίαση), σε παιδιά και σε ασθενείς που δε μπορούν να λάβουν άλλη θεραπεία, είναι σκόπιμο να προτείνουμε τοπική θεραπεία. Τα τοπικά φάρμακα χορηγούνται επίσης σε συνδυασμό με φωτοθεραπεία ή με άλλα συστηματικά φάρμακα. Σε **μέτρια τουλάχιστον ψωρίαση** και ανάλογα με το βαθμό ψυχολογικής επιβάρυνσης του ασθενούς, προτείνουμε φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία με κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή ασιτρετίνη. Αν ο ασθενής έχει αντένδειξη να λάβει κάποιες από αυτές τις θεραπείες ή αυτές έχουν αποτύχει, τότε σκεφτόμαστε τα βιολογικά φάρμακα. Αν υπάρχει **ψωριασική αρθρίτιδα**, ανεξάρτητα της βαρύτητας της ψωρίασης στο δέρμα, είναι σκόπιμο να προτείνουμε συστηματική θεραπεία. Η κυκλοσπορίνη, η μεθοτρεξάτη και τα φάρμακα εναντίον του TNF-α είναι τα φάρμακα που είναι αποτελεσματικά για τις εκδηλώσεις της νόσου από το δέρμα και τα οστά. Πλεονέκτημα των αντι-TNF φαρμάκων θεωρείται ότι καταπολεμούν τον πόνο και τη φλεγμονή στις αρθρώσεις, αλλά και αναστέλλουν και την παραμόρφωση των αρθρώσεων για το διάστημα της χορήγησής τους. Σε **φλυκταινώδη ψωρίαση** είναι αποτελεσματικά η ασιτρετίνη, η κυκλοσπορίνη, η μεθοτρεξάτη. Αποτελεσματικά φαίνονται να είναι και τα αντι-TNF φάρμακα. Τα ίδια φάρμακα φαίνονται να είναι αποτελεσματικά και για την **ερυθροδερμική ψωρίαση**.

από ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καρκίνο ή άλλες σοβαρές ασθένειες.

Παρακάτω συζητούνται οι τοπικές και οι συστηματικές θεραπείες καθώς και οι βιολογικοί παράγοντες, τα φάρμακα που πρόσφατα προστέθηκαν στις θεραπευτικές μας επιλογές.

ΤΟΠΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Είναι κατάλληλη για νόσο περιορισμένη σε έκταση, σε ασθενείς που δε μπορούν να λάβουν συστηματικά φάρμακα και σε παιδιά. Πολλές είναι οι επιλογές για τις ουσίες που μπορεί να χρησιμοποιη-

θούν. Οι αλοιφές είναι συνήθως πιο αποτελεσματικές από τις κρέμες αλλά λιγότερο καλά ανεκτές. Είναι σύνηθες να προτιμούμε τις κρέμες για την ημέρα και τις αλοιφές για τη νύχτα.

ΤΟΠΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Τα τοπικά στεροειδή είναι πολύ αποτελεσματικά για την ήπια ως μέτρια ψωρίαση. Πολύ ισχυρά στεροειδή οδηγούν σε βελτίωση βλαβών στο 68 - 89% των ασθενών ενώ τα ισχυρά στο 46-56% των ασθενών (βλ Πίνακα 4 για ισχύ τοπικών στεροειδών). Εφαρμόζονται καθημερινά για 2-3 εβδομάδες. Μετά από

Ενδεικτικά τοπικά κορτικοστεροειδή	
Ομάδα I (ασθενή)	Hydrocortisone
Ομάδα II (μέτριας ισχύος)	Alclometasone dipropionate Clobetasone butyrate Fluocinolone acetonide
Ομάδα III (Ισχυρά)	Betamethazone Betamethasone Valerate Betamethasone Dipropionate Butesonide Fluticasone propionate Fluocinonide Methylprednisolone aceponate Mometasone furoate Triamcinolone acetonide
Ομάδα IV (πολύ ισχυρά)	Clobetazole propionate Diflucortolone valerate Fluocinolone acetonide Fluocinolone valerate

αυτό το διάστημα η χρήση τους μπορεί να περιοριστεί σε 3-4 φορές την εβδομάδα ή μόνο το σαββατοκύριακο ή να αντικατασταθούν από στεροειδή μέτριας ισχύος. Μακροχρόνια χρήση τους συνδέεται με ταχυφυλαξία (εμφάνιση αντοχής στη θεραπεία). Μακροχρόνια χρήση τους συνδέεται, επίσης, με τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ατροφία, τριχόπτωση, ραγάδες) και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ιατρογενές σύνδρομο Cushing, καταστολή του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια). Υποκλινική ατροφία δέρματος παρατηρείται μετά από θεραπεία τεσσάρων εβδομάδων ή παραπάνω. Η πιθανότητα να παρουσιαστούν αυτές οι παρενέργειες αυξάνουν με την ισχύ των στεροειδών που εφαρμόζονται - γι' αυτό η χρήση των πολύ ισχυρών συνιστάται μέχρι και δύο συνεχόμενες εβδομάδες (μέχρι 50 γραμμάρια την εβδομάδα). Συνιστάται, επίσης, να αποφεύγεται η χρήση τους στο πρόσωπο ή σε παρατριμματικές περιοχές. Εκεί, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στεροειδή ήπιας ή μέτριας ισχύος για λίγες μόνο μέρες. Τα τοπικά στεροειδή συνδυάζονται άριστα με άλλες τοπικές και συστηματικές θεραπείες.

ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Τρεις ουσίες έχουν μέχρι στιγμής χρησιμοποιηθεί

για τη θεραπεία της ψωρίασης: η καλσιποτριόλη, η καλσιτριόλη και η τακαλιπόλη (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα). Η κλινική ανταπόκριση με τα σκευάσματα αυτά αργεί σε σχέση με τα τοπικά στεροειδή, αλλά θεωρούνται πολύ πιο ασφαλή και είναι πολύτιμα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστική θεραπεία. Η μακροχρόνια χορήγησή τους δεν συνδέεται με ταχυφυλαξία. Εφαρμόζονται μία ή δύο φορές την ημέρα. Η καλσιποτριόλη είναι το πιο καλά μελετημένο ανάλογο της βιταμίνης D₃ για τη θεραπεία της ψωρίασης και ίσως το πιο αποτελεσματικό. Είναι ερεθιστική ιδιαίτερα όταν εφαρμοστεί στο πρόσωπο ή σε παρατριμματικές περιοχές, ενώ η καλσιτριόλη φαίνεται να είναι καλύτερα ανεχτή. Η υπερασβεστιαμία είναι η κυριότερη πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια των αναλόγων της βιταμίνης D. Έχει αποδειχτεί ότι η συνεχόμενη χρήση τους μέχρι και ένα χρόνο είναι ασφαλής με την προϋπόθεση ότι η εφαρμοζόμενη ποσότητα δεν ξεπερνά τα 100 gr/εβδομάδα. Σε μέτρια ως σοβαρή ψωρίαση η συγχορήγησή τους με φωτοθεραπεία ή κάποιο συστηματικό φάρμακο, είναι επίσης αποτελεσματική και ασφαλή.

Τα ανάλογα της βιταμίνης D συχνά χορηγούνται σε συνδυασμό με τοπικό στεροειδές (πρωί το ένα και βράδυ το άλλο) για λίγες εβδομάδες και έπειτα παραμένουν ως μονοθεραπεία. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνουμε μέγιστο αποτέλεσμα και ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, κυκλοφορεί σκεύασμα με καλσιποτριόλη και ισχυρό στεροειδές (διπροπιονική βηταμεθαζόνη) το οποίο, έχει αποδειχθεί χρήσιμο σε καθημερινή εφαρμογή μία φορά την ημέρα για ένα μήνα και μετά σε ολιγοήμερη χρήση μέσα στην εβδομάδα ως θεραπεία συντήρησης.

TAZAROTENH

Η ταζαροτένη είναι συνθετικό (τεχνητό) ρετινοειδές. Σε μορφή γέλης ή κρέμας 0.05% - 0.1% είναι καλό φάρμακο σε ήπια ως μέτρια ψωρίαση κατά πλάκες. Ελαττώνει κυρίως την απολέπιση και τη διήθηση των ψωριασικών πλακών ενώ έχει λιγότερη επίδραση στο ερύθημα.

Η εφαρμογή μία φορά την ημέρα ταζαροτένης 0.1% οδηγεί σε τουλάχιστον 50% βελτίωση των βλαβών μέσα σε 3 μήνες. Η θεραπευτική επιτυχία ενισχύεται με εφαρμογή τοπικών στεροειδών (μέτρια ως ισχυρά) το πρωί, τα οποία εκτός από το ότι τα ίδια βελτιώνουν τις βλάβες, ελαττώνουν και τον ερεθισμό του δέρματος που συχνά παρατηρείται με την ταζαροτένη. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ενισχύεται, επίσης, από συνδυαστική φωτοθεραπεία. Ό

ταν τα δύο σχήματα χρησιμοποιούνται συνδυαστικά ελαττώνεται η δόση της υπεριώδους ακτινοβολίας που χρειάζεται για ένα καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα (UVA ή UVB). Δεν υπάρχουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από την ταζαροτένη. Η επαφή με το γύρω από τις βλάβες υγιές δέρμα πρέπει να αποφεύγεται γιατί το φάρμακο είναι ερεθιστικό. Επίσης, δεν πρέπει να εφαρμόζεται στο πρόσωπο και στις παρατριμματικές περιοχές. Αντενδεικνύεται η χρήση της σε κύηση και γαλουχία.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΝΕΥΡΙΝΗΣ

Τα pimecrolimus και tacrolimus αποτελούν αποτελεσματική θεραπεία μόνο για συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές: το πρόσωπο, τις πτυχές και γεννητική περιοχή. Εφαρμόζονται μία ως δύο φορές την ημέρα ως μονοθεραπεία ή ως θεραπεία συντήρησης μετά την εφαρμογή των στεροειδών. Αίσθημα καύσου και ερεθισμός δέρματος είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν. Η ασφάλειά τους σε μακροχρόνια χρήση δεν έχει ελεγχθεί. Δεν συνιστάται η χρήση τους σε άλλες περιοχές δέρματος (όπου το δέρμα είναι πιο παχύ και η διείσδυση τους πιο δυσχερής) εκτός αν η εφαρμογή τους γίνεται με κλειστή περίδεση. Δεν συνιστάται επίσης η συνδυαστική χρήση τους με φωτοθεραπεία.

ΑΝΘΡΑΛΙΝΗ

Πρόκειται για αποτελεσματικό φάρμακο για την ψωρίαση, η χρήση του όμως έχει περιοριστεί γιατί προκαλεί συχνά δερματικό ερεθισμό και καφέ χρωματισμό δέρματος και ρούχων και δε γίνεται καλά ανεχτή από τους ασθενείς. Αν και θεωρείται λιγότερο αποτελεσματική από τα τοπικά στεροειδή και τα ανάλογα της βιταμίνης D, πρόσφατα φάνηκε ότι εφαρμογή για 30 - 60 λεπτά την ημέρα για 8 εβδομάδες είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με την εφαρμογή καλσιτριόλης. Όταν εφαρμόζεται σε συνδυασμό με UVB έχουμε καλύτερα αποτελέσματα (σχήμα Ingram). Περιστασιακή χρήση τοπικών στεροειδών ελαττώνει τους ερεθισμούς και αυξάνει την αποτελεσματικότητα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί, επίσης, βραχεία επαφή με διθρανόλη 2% και εφαρμογή καλσιποτριόλης πρωί και βράδυ.

ΠΙΣΣΑ

Αν και πολύ παλιό φάρμακο για την ψωρίαση υ-

πάρχουν πολύ λίγες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της και να τη συγκρίνουν με άλλες θεραπείες. Σε συνδυασμό με UVB έχει καλύτερα αποτελέσματα από ότι η ακτινοβολία UVB μόνη της (σχήμα Goeckerman). Κυκλοφορεί ευρέως σε σαμπουάν. Σε επαφή με το δέρμα μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό, θηλακίτιδα, δυσσομία, λέκριασμα ρούχων, γεγονότα που περιορίζουν τη χρήση της στην καθημερινή πρακτική.

ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ - ΟΥΡΙΑ

Το σαλικυλικό οξύ και η ουρία βοηθούν στο να φύγει το λέπι από τις ψωριασικές βλάβες. Συχνά χρησιμοποιούνται (σε συγκεντρώσεις 3-6% το σαλικυλικό και 8-12% η ουρία) σε τοπικά σκευάσματα για λίγες μέρες πριν τη θεραπεία με άλλο τοπικό παράγοντα, ώστε ο δεύτερος να μπορεί να διεισδύσει στις βλάβες και να είναι πιο αποτελεσματικός.

ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η έκθεση σε συγκεκριμένα μήκη κύματος φωτός (φωτοθεραπεία) έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική για τις δερματικές εκδηλώσεις της ψωρίασης. Δεν επιδρά στις αρθρώσεις. Η φωτοχημειοθεραπεία (PUVA) συνδυάζει τη λήψη μιας φωτοευαίσθητης ουσίας 5- ή 8-μεθοξυψωραλένιο (5-MOP ή 8-MOP) με την ακόλουθη έκθεση σε ακτινοβολία UVA (320-400 nm). Οι ουσίες φωτοευαίσθητοιοί μπορεί να χορηγηθούν συστηματικά ή να εφαρμοστούν τοπικά σε μικρές περιοχές σώματος ως κρέμα (για παράδειγμα σε παλάμες-πέλματα). Η ακτινοβολία UVB είναι πιο αποτελεσματική και χρησιμοποιείται χωρίς τη χορήγηση ψωραλενίων. Μπορεί να αφορά σε όλο το φάσμα της UVB (UVB ευρέος φάσματος, 290-320 nm) ή μόνο στο πιο θεραπευτικό τμήμα της (UVB στενού φάσματος, 311 nm).

Η UVB στενού φάσματος οδηγεί σε κάθαρση βλαβών το 63-75% των ασθενών. Ο χρόνος που χρειάζεται για να επιτευχθεί αυτό το αποτέλεσμα ελαττώνεται όσο αυξάνει ο αριθμός συνεδριών ανά εβδομάδα, μπορεί να είναι από 4 ως 12 εβδομάδες. Με τη PUVA περισσότεροι από 90% των ασθενών έχουν βελτίωση 75% με 0.6 mg/Kgr 8-μεθοξυψωραλένιο (8-MOP). Οι ασθενείς με ανοιχτό φωτότυπο ανταποκρίνονται καλύτερα στη φωτοθεραπεία από αυτούς με σκούρο δέρμα.

Οι άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες της PUVA περιλαμβάνουν ναυτία, πονοκέφαλο, αίσθημα καύσου, φωτοευαισθησία. Η πρόωρη δερματική γήρανση και ένας αυξανόμενος κίνδυνος για εμφάνιση επιθηλωμάτων δέρματος και ίσως και μελανώματος, είναι σημαντικές ανησυχίες, ειδικά στα άτομα με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα που έχουν λάβει περισσότερες από 250 συνεδρίες. Η PUVA αυξάνει, επίσης, την πιθανότητα εμφάνισης καταρράκτη. Η UVB, μπορεί άμεσα να προκαλέσει ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μακροπρόθεσμα, προκαλεί φωτογήρανση και μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες για δερματικούς καρκίνους. Με την εισαγωγή της UVB στενού φάσματος στην καθημερινή πράξη, η χρήση PUVA έχει περιοριστεί, κυρίως γιατί η UVB αποτελεί πιο εύκολη και ενδεχομένως ασφαλέστερη θεραπεία για τους ασθενείς. Σε φωτοθεραπεία δεν πρέπει να υποβάλλονται ασθενείς με ιστορικό φωτοευαισθησίας και καρκίνων του δέρματος. Η UVB αποτελεί ασφαλή θεραπεία για παιδιά και εγκύους. Πριν αρχίσουν οι ασθενείς τη φωτοθεραπεία πρέπει να ερωτώνται για πιθανή χρήση φωτοευαισθητοποιών φαρμάκων.

Η φωτοθεραπεία χρησιμοποιείται συνδυαστικά και με άλλα φάρμακα, κυρίως ασιτρετίνη και μεθοτρεξάτη καθώς και τοπικά σκευάσματα. Οι στόχοι της συνδυαστικής θεραπείας είναι η υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η ελαχιστοποίηση των παρενεργειών από τη φωτοθεραπεία και ενδεχόμενα η ελάττωση της συνολικής δόσης ακτινοβολίας που απαιτείται για να επιτευχθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός UVB στενού φάσματος με ασιτρετίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία νόσο. Ο συνδυασμός ασιτρετίνης και PUVA είναι πιο αποτελεσματικός από ότι κάθε μία από τις θεραπείες ξεχωριστά. Οι ασθενείς που έχουν λάβει υψηλές δόσεις PUVA και στη συνέχεια λαμβάνουν κυκλοσπορίνη έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Αντίθετα, θεραπεία με ασιτρετίνη ελαττώνει την εμφάνιση επιθηλωμάτων.

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Είναι αποτελεσματικό φάρμακο για μέτρια και σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, για την ερυθροδερμική ψωρίαση, για τη φλυκταινώδη ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως βραχυπρόθεσμη επιλογή για να ελέγξουμε μία ασταθή ψωρίαση όπως η φλυκταινώδης ή η ερυθροδερμική είτε, συχνότερα, ως μακροπρόθεσμη θεραπεία συντήρησης.

Συνήθως η μεθοτρεξάτη χορηγείται από το στόμα, αλλά υπάρχει και σε διάλυμα για ενδομυϊκή χορήγηση. Την πρώτη εβδομάδα πρέπει να δίνεται μία μικρή δόση 5-10 mg εφάπαξ, προκειμένου να αποκλειστεί ευαισθησία του ασθενούς στο φάρμακο. Έπειτα, μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου χορηγείται μία φορά την εβδομάδα ή σε 3 δόσεις στη διάρκεια 24 ωρών. Οι δόσεις κυμαίνονται από 7.5-22.5 mg/εβδομάδα, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση. Φυλλικό οξύ από το στόμα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, συνήθως τις μέρες που δε λαμβάνεται η μεθοτρεξάτη ώστε να μην εμποδίζει την απορρόφησή της. Όταν έχει επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα στη ψωρίαση, η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση αναζητείται με σταδιακή μείωση της χορήγησης κατά 2.5 mg το μήνα.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε ναυτία, ανορεξία και κακουχία, συνήθως κοντά στο χρόνο λήψης του φαρμάκου. Αυτές είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες. Ίσως η σωστή δόση φυλλικού οξέος και η σύσταση να γίνεται η λήψη του φαρμάκου λίγο πριν τη νυχτερινή κατάκλιση, ελαττώνουν την εμφάνισή τους. Ο πιο σοβαρός κίνδυνος είναι η εμφάνιση ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης. Αυτές σχετίζονται με υψηλή συνολική δόση του φαρμάκου καθώς και με το ακολουθούμενο σχήμα. Παράγοντες κινδύνου του ασθενούς για την εμφάνιση ηπατοτοξικότητας αποτελούν η κατανάλωση αλκοόλ, οι αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων που επιμένουν, η ηπατική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η έκθεση σε ηπατοτοξικά φάρμακα ή χημικά. Ο κίνδυνος για τους ασθενείς που έχουν σταματήσει το αλκοόλ, αλλά στο παρελθόν έχουν καταναλώσει μεγάλες ποσότητες, φαίνεται να παραμένει παρά τη διακοπή του κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και λίγο πριν.

Τοξικότητα στο μυελό των οστών είναι επίσης σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Λευκοπενία, θρομβοπενία και μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να παρατηρηθούν. Αυτές απαιτούν ελάττωση δόσης και σωστή λήψη φυλλικού οξέως. Η πανκυτταροπενία είναι πολύ πιο σπάνια αλλά και πιο σοβαρή και αν συμβεί έχει θνητότητα 25%. Αυξήσεις στο MCV ίσως προαναγγέλουν την επικείμενη καταστολή του μυελού και πρέπει να μας οδηγήσουν στο να ελαττώσουμε τη δόση της μεθοτρεξάτης και στο να αυξάνουμε τη δόση του φυλλικού οξέως. Φλεγμονή των βλεννογόνων ίσως επίσης παρατηρείται πριν την πανκυτταροπενία. Πολύ σπάνια επίσης μπορεί να παρατηρηθούν πνευμονίτιδα και πνευμονική ίνωση.

Η σύλληψη απαγορεύεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον έναν

εμπνορροϊκό κύκλο μετά τη διακοπή του φαρμάκου στις γυναίκες και τρεις μήνες για τους άνδρες.

Οι επίσημες οδηγίες για τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης εξακολουθούν να συνιστούν βιοψία ήπατος μετά τη συνολική δόση 1,5 g και στη συνέχεια κάθε 1 - 1,5 gr, λόγω πιθανής ηπατοτοξικότητας. Ο προσδιορισμός του αμινοπεπτιδίου του προκολλαγόνου I-II μπορεί να βοηθήσει την ανίχνευση της ίνωσης του ήπατος και να ελαττώσει την ανάγκη για βιοψία ήπατος σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο. Το αμινοπεπτίδιο είναι παράγωγο του μεταβολισμού του κολαγόνου τύπου III. Τα επίπεδά του αυξάνονται στον ορό όταν αρχίζει η ίνωση ήπατος. Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις είναι πολύτιμες για την πρόωπη ανίχνευση ηπατικής βλάβης.

Η μεθοτρεξάτη συχορηγείται για μεγάλα χρονικά διαστήματα με τα φάρμακα εναντίων του TNF-α, προκειμένου να ελαττώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων εναντίων τους. Επίσης χορηγείται βραχυπρόθεσμα για να αυξήσει την αποτελεσματικότητα των βιολογικών φαρμάκων και να ελέγξει πιθανές μικρές εξάρσεις ψωρίασης που εμφανίζονται κατά τη λήψη τους.

ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ

Η κυκλοσπορίνη είναι αποτελεσματική για τις δερματικές και ρευματολογικές εκδηλώσεις της ψω-

ρίασης. Συνήθως η χρήση της οδηγεί σε γρήγορο έλεγχο της νόσου.

Η έναρξη της θεραπείας με κυκλοσπορίνη συστήνεται σε δόση 2.5 -3 mg/kg/ημέρα, εντούτοις, υψηλότερη δόση επαγωγής 3.5-4 mg/kg/ημέρα μπορεί να απαιτείται εάν η ψωρίαση είναι ιδιαίτερα ενεργός. Η δόση μπορεί να ανέβει μέχρι 5 mg/kg/ημέρα μετά από 6-8 εβδομάδες. Η μη ικανοποιητική απάντηση και σε αυτήν τη δόση (5 mg/Kgr) μετά από 4 επιπλέον εβδομάδες είναι ένδειξη για να διακοπεί η θεραπεία (Πίνακας 5). Η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι δοσοεξαρτώμενη, με τις υψηλότερες δόσεις να έχουν πιο γρήγορη εκκαθάριση. Αφού έχει επιτευχθεί ικανοποιητική βελτίωση, η δόση πρέπει να ελαττώνεται αργά, από 0.5-1 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Η κυκλοσπορίνη συνήθως χορηγείται ως βραχυπρόθεσμη θεραπεία (≤12-16 εβδομάδες) και μπορεί να επαναληφθεί ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Αυτό το διακοπτόμενο σχήμα έχει το πλεονέκτημα ότι ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες γιατί η συνολική δόση/ έκθεση στο φάρμακο είναι ελαττωμένη. Η πιο μακροπρόθεσμη συνεχής θεραπεία με κυκλοσπορίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κατ' εξαίρεση, στο μικρό αριθμό των ασθενών με σοβαρή νόσο, που δεν ελέγχονται με κανένα άλλο φάρμακο ή που υποτροπιάζουν αμέσως μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Πίνακας 5 Προτεινόμενος χρόνος αξιολόγησης θεραπείας

Φάρμακο

Χρόνος αξιολόγησης αποτελεσματικότητας

Τοπικό

Στεροειδές (ισχυρό ή πολύ ισχυρό)	2-4 εβδομάδες
Συνδυασμός βηταμεθαζόνης/καλσιποτριόλης	4-6 εβδομάδες
Ανάλογα της βιταμίνης D	4-6 εβδομάδες
Tazarotén	4-6 εβδομάδες

Φωτοθεραπεία

UVB	6-8 εβδομάδες
PUVA	6-8 εβδομάδες

Συστηματικά

Infliximab	10 εβδομάδες
Κυκλοσπορίνη	10-12 εβδομάδες
Efalizumab	12 εβδομάδες
Etanercept	12 εβδομάδες
Μεθοτρεξάτη	12-16 εβδομάδες
Ασιτρετίνη (μονοθεραπεία)	12-16 εβδομάδες

Οι περισσότεροι από αυτούς λαμβάνουν δόσεις <3.5 mg/kg/ημέρα. Αυτή η μακροπρόθεσμη θεραπεία συντήρησης συνδέεται με κίνδυνο παρενεργειών, γι' αυτό οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά.

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια νεφρική βλάβη και αρτηριακή υπέρταση και αυτές είναι οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μας απασχολούν συχνότερα. Ήπια και ασυμπτωματική υπομαγνησισαιμία και υπερκαλιαιμία και αυξήσεις στη συγκέντρωση του ουρικού οξέος μπορούν να εμφανιστούν. Επίσης, μπορεί να αυξηθούν η χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια. Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει, ακόμη, υπερτριχώση, υπερπλασία ούλων, γαστρεντερικές και νευρολογικές ανωμαλίες. Αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση επιθηλιωμάτων του δέρματος, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με PUVA. Το φάρμακο δεν έχει τερατογόνο δράση ούτε τοξική δράση στο μυελό των οστών. Μεταμοσχευμένοι/ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη για μεγάλα χρονικά διαστήματα έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν λεμφώματα.

Γενική αίματος, συγκέντρωση ουρίας, κρεατινίνης, μαγνησίου, καλίου και ουρικού οξέος πρέπει να γίνονται αρχικά κάθε 2 εβδομάδες (για τους πρώτους 2 μήνες) και έπειτα κάθε μήνα ή πιο συχνά αν έχει προταθεί αύξηση δόσης. Η δόση της κυκλοσπορίνης πρέπει να μειώνεται κατά 0,5-1 mg/Kg αν τα επίπεδα κρεατινίνης αυξηθούν κατά περισσότερο από 30% της αρχικής τιμής και ο εργαστηριακός έλεγχος να επαναληφθεί σε 2 εβδομάδες. Σε περίπτωση που επιμένει η αύξηση της τιμής της κρεατινίνης μετά από δύο διαδοχικές τροποποιήσεις της δόσης, το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας με την κυκλοσπορίνη η αρτηριακή πίεση πρέπει να αξιολογείται κάθε 2 εβδομάδες. Έπειτα, πρέπει να μετράται μία φορά το μήνα εάν είναι σταθερή δόση του φαρμάκου ή συχνότερα εάν η δόση ρυθμίζεται. Εάν εμφανιστεί υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την κυκλοσπορίνη, η δόση πρέπει να μειωθεί από 25-50% στους ασθενείς χωρίς ιστορικό υπέρτασης πριν από τη λήψη του φαρμάκου. Η κυκλοσπορίνη πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση δεν υποχωρεί με τη μείωση της δόσης. Ρύθμιση ίσως χρειαστεί η ανυπερτασική θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν ήδη θεραπεία πριν την έναρξη της κυκλοσπορίνης. Η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης αποτελεί σχετική, όχι απόλυτη αντένδειξη λήψης κυκλοσπορίνης και όταν κρίνεται απολύτως αναγκαίο, αυτή συνταγογραφείται σε υπερτασικούς.

ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ

Η ασιτρετίνη είναι το ρετινοειδές που ευρύτερα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους συστηματικούς και τοπικούς παράγοντες.

Η αποτελεσματικότητα της ασιτρετίνης εξαρτάται από τον τύπο της ψωρίασης και από τη χορηγούμενη δόση. Η φλυκταινώδης ψωρίαση ανταποκρίνεται καλύτερα από την κατά πλάκες, γι' αυτό και η ασιτρετίνη αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής. Συνήθως, σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκες αρχίζουμε τη θεραπεία με 25-35 mg/kg/ημέρα και ίσως αυξήσουμε σε δεύτερο χρόνο. Στους ασθενείς με φλυκταινώδη ψωρίαση αρχίζουμε συνήθως με 1 mg/kg/ημέρα και σε ερυθροδερμική ψωρίαση με 0.25 mg/kg/ημέρα. Επειδή δεν προκαλεί ανοσοκαταστολή, η ασιτρετίνη αποτελεί άριστη επιλογή για ασθενείς με HIV, με ιστορικό κακοήθειας ή σε μεγάλες ηλικίες.

Η συχνότερη παρενέργεια της ασιτρετίνης είναι η ξηρότητα δέρματος/βλεννογόνων (χειλίτιδα, ξηρότητα ματιών, επιστάξεις). Συχνή είναι επίσης η τριχόπτωση και η αύξηση στα τριγλυκερίδια ορού συχνά (25-50%) στους ασθενείς που θεραπεύονται με το φάρμακο. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια αυξάνουν τον κίνδυνο για παγκρεατίτιδα, ενώ, αν επιμένουν για αρκετό διάστημα αυξάνει ο κίνδυνος και καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αν και μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση και των ηπατικών ενζύμων, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν αποτελούν επικίνδυνη διαταραχή (πολύ σπάνια τοξική ηπατίτιδα). Διάσπαρτη ιδιοπαθής υπερτριχώση, υπερόσωση, νευρολογικές και ψυχιατρικές επιπλοκές έχουν επίσης αναφερθεί. Απαγορεύεται αυστηρά η χρήση της στην εγκυμοσύνη, γιατί είναι τερατογόνος. Γυναίκες ασθενείς επιτρέπεται να κυφορήσουν 2 χρόνια μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Κανένας περιορισμός σχετικά με την τεκνοποίηση δεν ισχύει για τους άνδρες.

Τα ρετινοειδή συνδυάζονται άριστα, τη φωτοθεραπεία, δίνοντας καλύτερα αποτελέσματα και ασφάλεια, αφού λαμβάνεται μικρότερη ποσότητα ακτινοβολίας και ρετινοειδούς από τον ασθενή. Τελευταία, επίσης, συνδυάζονται με τους βιολογικούς παράγοντες προκειμένου να αυξήσουν την αποτελεσματικότητά τους και να ελέγξουν μικρές εξάρσεις που τυχόν εμφανίζονται κατά τη χρήση τους.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υποψήφιοι ασθενείς για να λάβουν θεραπεία με βιολογικά φάρμακα είναι αυτοί με μέτρια ως πολύ

σοβαρή νόσο (PASI>10) έναρξης τουλάχιστον προ εξαμήνου. Ασθενείς με μικρότερη βαρύτητα νόσου οι οποίοι όμως έχουν σημαντική επιβάρυνση (για παράδειγμα σοβαρή ψωρίαση παλαμών) ίσως πρέπει να εξετάζονται σε αυτή την κατηγορία. Ακόμη υποψήφιοι είναι οι ασθενείς που έχουν αντενδείξεις στο να λάβουν άλλα συστηματικά φάρμακα ή που έχουν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλα φάρμακα. Όταν συνυπάρχει ψωριασική αρθρίτιδα προτιμούνται τα αντιTNF-α φάρμακα (Πίνακας 6).

EFALIZUMAB

Το efalizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει το CD11a, μια υπομονάδα του αντιγόνου των λευκοκυττάρων LFA-1. Το LFA-1 είναι ένα μόριο της επιφάνειας των λεμφοκυττάρων σημαντικό για την ενεργοποίησή τους, για τη μετανάστευσή τους στο δέρμα και για την κυτταροτοξική τους δράση. Με τη δέσμευση στο CD11a, το φάρμακο εμποδίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ LFA-1 και ICAM-1. Το ICAM-1 βρίσκεται

στο αγγειακό ενδοθήλιο, επιτρέπει την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων σε αυτό και την έξοδό τους από τα αγγεία. Κατά συνέπεια, το efalizumab, μπλοκάροντας τη σύνδεση με το ICAM-1, εμποδίζει και τη διακίνηση των λεμφοκυττάρων στους λεμφαδένες ή στο δέρμα. Αυτός ο αποκλεισμός των λεμφοκυττάρων είναι αντιστρέψιμος και δεν ελαττώνει τον αριθμό τους.

Το efalizumab αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία για μέτρια ως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκες. Δεν είναι αποτελεσματικό για την αρθρίτιδα. Μελέτες έδειξαν ότι 27-39% των ασθενών είχαν βελτίωση PASI κατά 75% μετά από 3 μήνες θεραπεία. Μετά από 6 μήνες θεραπεία, το ποσοστό ανέρχεται στο 44%. Αν στους 3 μήνες η βελτίωση του PASI δεν είναι τουλάχιστον 50%, τότε το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται (Πίνακας 5). Το efalizumab είναι το μόνο βιολογικό φάρμακο που έχει μελετηθεί σε συνεχόμενη χορήγηση σε ψωριασικούς ασθενείς για 36 μήνες. Η αποτελεσματικότητά φαίνεται να διατηρείται στους 36 μήνες της συνεχούς χορήγησης χωρίς αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Το φάρμακο χορηγείται υποδόρια μία φορά την εβδομα-

Πίνακας 6	Κριτήρια επιλογής βιολογικών φαρμάκων		
	Φάρμακο	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
	Efalizumab(Raptiva)	Αυτοχορήγηση	Δεν είναι αποτελεσματικό για την αρθρίτιδα Γριπώδης συνδρομή Θρομβοκυταροπενία/αιμολυτική αναιμία (σπάνια) Rebound ψωρίασης με τη διακοπή του (σπάνια)
	Adalimumab (Humira)	Αυτοχορήγηση Πολύ αποτελεσματικό για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα Δεν απαιτείται συχνός έλεγχος	Εμφάνιση αντισωμάτων, απώλεια δράσης με το χρόνο Αντένδειξη η καρδιακή ανεπάρκεια Κίνδυνος για κοκκιοματώδεις φλεγμονές (σπάνια) Κίνδυνος για απομυελινωτική νόσο (σπάνια)
	Infliximab (Remicade)	Πολύ αποτελεσματικό για την ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα Αραιά διαστήματα χορήγησης	Εμφάνιση αντισωμάτων, απώλεια δράσης με το χρόνο Αντένδειξη η καρδιακή ανεπάρκεια Κίνδυνος για κοκκιοματώδεις φλεγμονές Κίνδυνος για απομυελινωτική νόσο, ευκαιρικές λοιμώξεις, αλλεργικές αντιδράσεις (σπάνια) Ενδοοσοκομειακή χορήγηση
	Etanercept (Enbrel)	Αυτοχορήγηση Αποτελεσματικό για την ψωρίαση Πολύ αποτελεσματικό για την αρθρίτιδα Δεν απαιτείται συχνός έλεγχος	Ελάττωση δράσης με μείωση δόσης Απώλεια δράσης με το χρόνο Αύξηση συχνότητας λοιμώξεων Κίνδυνος για απομυελινωτική νόσο (σπάνια) Αντένδειξη η καρδιακή ανεπάρκεια

διαία σε δόση 0.7 mg/Kgr την πρώτη εβδομάδα και μετά σε δόση 1 mg/Kgr (Πίνακας 7).

Η απότομη διακοπή του efalizumab πρέπει να γίνεται με προσοχή, αφού μπορεί να οδηγήσει σε rebound (εμφάνιση ψωρίασης σε πιο βαριά μορφή από εκείνη προ θεραπείας) ή έξαρση ψωρίασης. Περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν επιδείνωση της ψωρίασης με τη διακοπή του φαρμάκου έχουν οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν καλά στη θεραπεία. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν βελτίωση της ψωρίασης με το φάρμακο (βελτίωση PASI<50%) ή και εμφάνισαν επιδείνωση κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών χορήγησης του φαρμάκου, πρέπει να λάβουν άλλο συστηματικό φάρμακο. Αυτό μπορεί να αρχίσει είτε πριν τη διακοπή του efalizumab, ώστε να δοθεί χρόνος στη δεύτερη θεραπεία να δράσει, είτε αμέσως μετά τη διακοπή του efalizumab. Καλή επιλογή για αυτές τις περιπτώσεις είναι η κυκλοσπορίνη ή η μεθοτρεξάτη. Αν οι ασθενείς δε μπορούν να λάβουν κανένα από αυτά τα δύο φάρμακα, τότε ίσως πρέπει να λάβουν άλλο βιολογικό φάρμακο (οικογένειας αντι-TNF-α). Οι ίδιες θεραπευτικές οδηγίες ισχύουν και για τις σπάνιες περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν γενικευμένη φλεγμονώδη έξαρση ψωρίασης, συνήθως μέσα στους πρώτους μήνες της θεραπείας με efalizumab. Μικρές εντοπισμένες φλεγμονώδεις εξάρσεις είναι πιο συχνές και μπορεί να αντιμετωπίζονται με τοπική αγωγή για λίγες μέρες ως εβδομάδες, χωρίς να διακόπτεται το efalizumab.

Συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του efalizumab είναι μία γριπώδης συνδρομή μετά τις πρώτες ενέσεις, διάρκειας λίγων ωρών/ημερών. Ασυμπτωματική λευκοκυττάρωση ή/και λεμφοκυττάρωση παρατηρείται στο 40-50% των ασθενών, οι οποίες είναι αναστρέψιμες μετά το τέλος της θεραπείας. Υπάρχει, επίσης, μία μικρή πιθανότητα να εμφανιστεί θρομβοκυτταροπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία είναι επίσης αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου (0.3-3.2%). Πολύ σπάνια παρατηρούνται αιμολυτική αναιμία ή πανκυτταροπενία. Ο θεωρητικός κίνδυνος για εμφάνιση παραπάνω λοιμώξεων στους ασθενείς που λαμβάνουν το efalizumab είναι υπαρκτός, αλλά δεν έχει διεξοδικά μελετηθεί προς το παρόν. Το efalizumab δεν φαίνεται

να συνδέεται με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης κακοήθειας στους ψωριασικούς ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εμφανιστούν αρθραλγίες, οι οποίες είναι συνήθως παροδικές και βελτιώνονται με συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για λίγες εβδομάδες. Υπάρχει και η πιθανότητα να εμφανιστεί εκ νέου ή να υποτροπιάσει ψωριασική αρθρίτιδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με efalizumab, αφού το φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό για αυτή τη μορφή της ψωρίασης. Έχουν, ακόμη, αναφερθεί περιπτώσεις κατά τις οποίες η ψωρίαση αλλάζει μορφή (φλυκταινώδης ή ανάστροφη). Το efalizumab, φαίνεται να είναι φάρμακο χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όμως, η ασφάλειά του δεν έχει ελεγχθεί σε βάθος χρόνου αφού έχουν περάσει λίγα μόνο χρόνια από την κυκλοφορία του.

Συνιστάται μέτρηση των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας, μία φορά το μήνα για τρεις ή τέσσερις μήνες και έπειτα μία φορά στους τρεις μήνες (Πίνακας 8). Επίσης, είναι καλό να γίνεται μαντοχ και ακτινογραφία θώρακος, μία γενική εξέταση αίματος και να μετρούνται ηπατικά ένζυμα πριν την έναρξη της θεραπείας. Επανάληψη των εξετάσεων αίματος προτείνεται να γίνεται κάθε λίγους μήνες. Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται 2 μήνες πριν και 2 εβδομάδες μετά τους εμβολιασμούς (με ζώντες, εξασθενημένους ή ακυτταρικούς οργανισμούς). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν τη θεραπεία όταν εμφανίζουν σημάδια λοίμωξης (όπως πυρετό, βήχα, ιδρώτες) μέχρι αυτά να υποχωρήσουν.

Απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγηση του efalizumab αποτελούν το ιστορικό κακοήθειας, ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, οι ανοσοανεπάρκειες, η εγκυμοσύνη και η γαλουχία, η σταγονοειδής, η φλυκταινώδης ή η ερυθροδερμική ψωρίαση.

ANTI-TNF-A ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υπάρχουν τρεις βιολογικοί παράγοντες που δεσμεύουν τον TNF-α και έχουν έγκριση για θεραπεία ψωρίασης, το etanercept, το infliximab, και το adali-

Πίνακας 7

Δοσολογία βιολογικών φαρμάκων

Efalizumab	0.7 mg/Kgr την πρώτη εβδομάδα, μετά, 1 mg/Kgr/εβδομάδα (υποδόρια ένεση)
Etanercept	50 mg/2φορές την εβδομάδα για 3 μήνες, μετά 50 mg/1 φορά την εβδομάδα ή 25 mg/2 φορές την εβδομάδα (υποδόρια ένεση)
Adalimumab	80 mg ημέρα 0, 40 mg εβδομάδα 1, μετά 40 mg/2 εβδομάδες (υποδόρια ένεση)
Infliximab	5 mg/Kgr εβδομάδα 0, 2, 6, μετά κάθε 8 εβδομάδες (ενδοφλέβια έγχυση)

Πίνακας 8	Προτεινόμενος εργαστηριακός έλεγχος για ασθενείς σε θεραπεία με βιολογικά φάρμακα		
	Εξέταση	Προ θεραπείας	Στη διάρκεια της θεραπείας
	Mantoux/quantiferon	Ναι	Σε αυτούς υπό αντι-TNF-α επανάληψη κάθε χρόνο (αν αρχικά αρνητική)
	Ακτινογραφία θώρακα	Ναι	-
	Γενική αίματος	Ναι	Efalizumab: μία φορά το μήνα για 3 μήνες, μετά κάθε 3 μήνες αντι-TNF-α: στους 3 μήνες, μετά κάθε 6 μήνες
	Κρεατινίνη, ουρία, ηλεκτρολύτες ηπατική βιοχημεία	Ναι	Στους 3 μήνες, μετά κάθε 6 μήνες
	Ηπατίτιδα Β και C	Ναι	-
	HIV	Ναι, σε άτομα με υψηλό κίνδυνο	-
	ANA	Ναι	-
	anti-dsDNA	Ναι	-
	Γενική ούρων	Ναι	Στους 3 μήνες, μετά κάθε 6 μήνες

umab. Και οι τρεις είναι αποτελεσματικοί και για τον έλεγχο της ψωριασικής αρθρίτιδας. Αν και τα αντι-TNF-α φάρμακα δεν έχουν επίσημη ένδειξη για θεραπεία άλλων μορφών ψωρίασης εκτός από την ψωρίαση κατά πλάκες, φαίνεται (από μη ελεγμένες μελέτες-αναφορές περιστατικών - case reports) να είναι αποτελεσματικά και σε φλυκταινώδη, ερυθροδερμική, σταγονοειδή ψωρίαση, καθώς και στην ψωριασική ονυχία. Το etanercept είναι μια πλήρως ανθρώπινη διμερής πρωτεΐνη σύντηξης που δεσμεύει τη θέση σύνδεσης του TNF-α με τον υποδοχέα p55 και έτσι τον εξουδετερώνει. Το adalimumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίων του TNF-α, πλήρως ανθρώπινο και χορηγείται υποδορίως. Το infliximab είναι ένα άλλο αντίσωμα που δεσμεύει τον TNF-α, είναι εν μέρει χιμαιρικό και χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (βλ Πίνακα 7 για δοσολογικά σχήματα).

Βελτίωση στο PASI κατά 75% επέδειξε το 49% των ασθενών που έλαβαν etanercept σε δόση 50mg δύο φορές την εβδομάδα για 3 μήνες. Την 10^η εβδομάδα από την έναρξη του infliximab 80% των ασθενών επιδεικνύουν βελτίωση PASI 75%. Με το adalimumab, 80% περίπου των ασθενών εμφάνισε βελτίωση PASI 75%, τέσσερις μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου. Γενικά, και τα τρία αυτά φάρμακα είναι πολύ αποτελεσματικά για τον έλεγχο της ψωρίασης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα παρουσιάζουν μεγαλύ-

τερη αποτελεσματικότητα στην αρχή της θεραπείας από ότι η πρωτεΐνη σύντηξης, αλλά τα θεραπευτικά αποτελέσματα φαίνονται να συγκλίνουν σε αποτελεσματικότητα με την πάροδο της θεραπείας, με μια μικρή τάση υπέρ των αντισωμάτων. Αυτό συμβαίνει γιατί παρατηρείται μία τάση για όλους τους αντι-TNF-α παράγοντες να χάνουν την αποτελεσματικότητά τους με τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Το etanercept παρουσιάζει χαμηλότερη απώλεια δράσης με το χρόνο σε σύγκριση με το adalimumab και το infliximab.

Στους ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία με το etanercept με 50 mg δύο φορές τη βδομάδα και συνεχίζουν με 50 mg μία φορά την εβδομαδιαία μετά από τρεις μήνες, μπορεί να υπάρξει μια απώλεια αποτελεσματικότητας -επιδείνωση της ψωρίασης με την ελάττωση της δόσης. Αυτό εμφανίζεται σε περίπου 30% των ασθενών. Εάν όντως συμβεί υπάρχουν μερικές επιλογές: (i) η αύξηση της δόσης ξανά στις δύο φορές την εβδομάδα και (ii) προσθήκη βραχυπρόθεσμης επικουρικής θεραπείας (τοπικής ή συστηματικής ή φωτοθεραπείας). Η συστηματική θεραπεία μπορεί να είναι χαμηλή δόση μεθοιτρεξάτης (5-7.5 mg/εβδομάδα ή ασπιρεσίνη 10 mg/ημέρα ή κυκλοσπορίνη για 6-8 εβδομάδες). Αν δεν υπάρχει σημαντική βελτίωση της ψωρίασης μέσα σε 3 μήνες (βελτίωση PASI>50%) χορήγησης etanercept, το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται (Πίνακας 5).

Όταν εμφανιστεί ανοχή στη θεραπεία με infliximab (συνήθως αφού έχουν ολοκληρωθεί οι δόσεις 5 mg/Kgr τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και ο ασθενείς έχει εισέλθει στη περίοδο συντήρησης με μία έγχυση ανά 8 εβδομάδες) έχουμε τρεις επιλογές: (i) να εισάγουμε μεθοτρεξάτη σε δόση 7.5 mg/εβδομάδα, (ii) να αυξήσουμε τη δόση του φαρμάκου (για παράδειγμα από 5 mg/Kgr σε 8 mg/Kgr) ή, (iii) να διατηρήσουμε την ίδια δόση αλλά να ελαττώσουμε το διάστημα επανάληψης της χορήγησης του φαρμάκου (από 8 εβδομάδες σε 6 εβδομάδες). Οι ασθενείς που αρχίζουν ταυτόχρονα με το infliximab και χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης, έχουν χαμηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ανοχή ή την εμφανίζουν αργότερα από αυτούς που δεν τη λαμβάνουν. Αυτό το σχήμα επιλέγεται συχνά από ρευματολόγους που χορηγούν το φάρμακο για τη θεραπεία αρθρίτιδας.

Σχετικά με το adalimumab, προτείνεται η πρώτη δόση του να είναι διπλή (80 mg/υποδορίως), έπειτα να χορηγείται μία δόση (40 mg) σε μία εβδομάδα και οι υπόλοιπες ενέσεις (40 mg) να γίνονται κάθε 15 ημέρες. Αν και δεν υπάρχει μεγάλη κλινική εμπειρία, σε περίπτωση ελάττωσης της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, έχει αναφερθεί αύξηση της συχνότητας χορήγησης σε 1 φορά την εβδομάδα, καθώς και συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη.

Οι λόγοι που οδηγούν στην ελάττωση της αποτελεσματικότητας των αντι-TNF-α φαρμάκων είναι άγνωστοι. Για το etanercept δεν έχει τεκμηριωθεί η ύπαρξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (παρατηρούνται αντισώματα εναντίον του φαρμάκου σε ποσοστό 6% των ασθενών αλλά δεν έχουν συνδεθεί με απώλεια δράσης). Αντισώματα παρατηρούνται σε αρκετούς ασθενείς με τη συνέχιση της θεραπείας με adalimumab ή infliximab και ένα ποσοστό αυτών είναι εξουδετερωτικά. Το infliximab έχει περισσότερες πιθανότητες να δημιουργήσει εξουδετερωτικά αντισώματα αφού είναι (εν μέρει) χιμαιρικό.

Το etanercept, infliximab, και adalimumab μπορεί να έχουν παρενέργειες όπως και οποιοδήποτε άλλο συστηματικό φάρμακο. Η κύρια διαφορά τους σε σχέση με τα παλαιότερα συστηματικά φάρμακα για την ψωρίαση είναι, ότι δεν είναι νεφροτοξικά ή ηπατοτοξικά. Συχνότερη παρενέργεια είναι οι τοπικές εκδηλώσεις στο σημείο της υποδόριας ένεσης (εκχύμωση, κνησμός, ερύθημα), οι οποίες είναι ήπιες και παροδικές. Με το infliximab μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις στην έγχυση, οι οποίες τις περισσότερες φορές είναι ήπιες (ρίγη, ερύθημα). Σπάνια (0.1-0.2%) μπορεί να παρατηρηθεί αναφυλαξία, η οποία απαιτεί την επείγουσα προσοχή μας. Δεν έχει με σαφήνεια διευκρινι-

στεί αν οι παράγοντες αντι-TNF-α αυξάνουν τον κίνδυνο των ψωριασικών ασθενών για κακοήθειες ή σοβαρές λοιμώξεις (στην πλειοψηφία τους κοκκιωματώδεις φλεγμονές), αλλά πιθανολογείται από τα δεδομένα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν adalimumab ή infliximab για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφάνισαν ελαφρά αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τους υγιείς να εμφανίσουν κακοήθειες ή/και σοβαρές λοιμώξεις. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, όμως, έχουν λάβει ταυτόχρονη μακροχρόνια θεραπεία και με άλλα φάρμακα (μεθοτρεξάτη, πρεδνιζολόνη) και δεν είναι γνωστό πως αυτό επηρεάζει τις πιθανότητες εμφάνισης κακοήθειας και σοβαρών λοιμώξεων. Αντίθετα, η χορήγηση του etanercept σε ψωριασικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δε φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων ή κακοήθειας. Επίσης, υπάρχουν αναφορές ότι οι παράγοντες αντι-TNF-α μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης απομυελινωτικής νόσου (όπως σκλήρυνση κατά πλάκας και οπτική νευρίτιδα). Ο μέγιστος κίνδυνος εμφανίζεται με τα μονοκλωνικά αντισώματα. Τα αντι-TNF-α φάρμακα αντενδεικνύονται σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια. Πολύ σπάνια το infliximab μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρο ηπατική ανεπάρκεια (δύο ασθενείς/case reports), ενώ τα etanercept και adalimumab μπορεί να προκαλέσουν ηπατική δυσλειτουργία, αλλά όχι απειλητική για τη ζωή. Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών (case reports) περιγράφουν εμφάνιση απλαστικής αναιμίας και λευκοπενίας, με τους αντι-TNF-α παράγοντες.

Καθώς οι παράγοντες αντι-TNF-α μπορεί να αυξοπυρώσουν ή να προδιαθέσουν σε κοκκιωματώδεις φλεγμονές, πριν τη χορήγηση των παραγόντων αυτών συνιστάται έλεγχος με δερμοαντίδραση mantoux (Πίνακας 8). Αν αυτή είναι θετική (>5mm) και παρά το ότι ο ασθενής μπορεί να έχει φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, συνιστάται χορήγηση αντιφυματικής αγωγής εκτός αν υπάρχει αποδεδειγμένος εμβολιασμός στο παρελθόν (BCG) ή αν ο ασθενής έχει νοσήσει και έχει λάβει ενδεδειγμένη αντιφυματική θεραπεία στο παρελθόν. Η εξέταση αίματος quantiferon είναι επίσης χρήσιμη για την εντόπιση της λανθάνουσας λοίμωξης από μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης και δε θετικοποιείται όπως η mantoux με προηγούμενο εμβολιασμό (BCG). Στο μέλλον ίσως θα χρησιμοποιείται ευρέως ως μέθοδος διερεύνησης έκθεσης σε μυκοβακτηρίδια. Εξετάσεις αίματος (γενική αίματος, ηπατική λειτουργία, χοληστερίνη τριγλυκερίδια) συνιστάται να

γίνονται πριν τη θεραπεία και κάθε λίγους μήνες). Τα αντι-TNF-α φάρμακα πρέπει να διακόπτονται 2 εβδομάδες πριν από εμβολιασμό με ζώντα ή εξασθενημένο μικροοργανισμό και να λαμβάνονται ξανά 2 εβδομάδες μετά. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν τη θεραπεία όταν εμφανίζουν σημάδια λοίμωξης (όπως πυρετό, βήχα, ιδρώτες) μέχρι αυτά να υποχωρήσουν. Τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται στην κύηση και γαλουχία, αφού δεν έχει προς το παρόν ελεγχθεί η ασφάλειά τους. Αντένδειξη για τη χορήγησή τους αποτελούν και το ιστορικό κακοήθειας, η ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, οι ανοσοανεπάρκειες, οι απομυελινωτικές νόσοι.

ΜΕΛΛΟΝ

Πολλές κυτοκίνες διαδραματίζουν έναν ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης και η κατανόηση της ανοσολογίας της ψωρίασης εξελίσσεται καθημερινά. Προσοχή λαμβάνουν τελευταία οι ιντερλευκίνες 12 και 23 (IL-12 και IL-23), οι οποίες έχουν μία κοινή υποομάδα (p40). Η IL-23, είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων που παράγουν ιντερλευκίνη 17 (IL-17). Μέσω της IL-17, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και στον υπερπολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Η IL-12 εκκρίνεται από κύτταρα που προάγουν τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων T προς τον προφλεγμονώδη τύπο 1. Επίσης, η IL-12 ίσως είναι μερικώς υπεύθυνη για τη μετανάστευση των κυττάρων T στο δέρμα μέσω της επαγωγής του CLA. Οι ασθενείς με την ψωρίαση έχουν αυξανόμενο επίπεδο IL-12 ή/και IL-23 στο δέρμα τους σχετικά με τους υγιείς. Αντι-IL-12/IL-23 αντισώματα που δεσμεύουν την υποομάδα p40 ερευνώνται για τη θεραπεία της ψωρίασης. Πρόσφατες μελέτες με αντι-IL-12/IL-23p40 αντίσωμα έχουν παρουσιάσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αφού ασθενείς που το έλαβαν σε δόση 100 mg/εβδομάδα για 4 εβδομάδες, παρουσίασαν σε ποσοστό 81% βελτίωση PASI στη 12 εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Εκκρεμούν περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-85.
2. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 988-98.
3. Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1081-92.
4. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.
5. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 Suppl 67: 11-23.
6. Menter A, Gordon K, Carey W et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 31-8.
7. Menter A, Tying SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106-15.
8. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005; 152: 597-615.
9. Nast A, Kopp IB, Augustin M et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5 Suppl 3: 1-119.
10. 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. *Lancet* 2005; 366: 1367-74.
11. Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-97.
12. van de Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* 2006; 19: 252-63.
13. Sterry W, Barker J, Boehncke WH et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151 Suppl 69: 3-17.

Αλληλεγγύη: Μ. Κοσμάδακη

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική
Ι. Δραγούμη 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα
e-mail: kosmadaki@gmail.com

Helioderm

Αποτελεσματική αντηλιακή πολυπροστασία
της ευαίσθητης επιδερμίδας

Φωτοπροστατευτική δράση από τις άμεσες επιδράσεις της ηλιακής ακτινοβολίας UVB-UVA-IR.
TINOSORB™ M®. Σύγχρονο φωτοσταθερό οργανικό φίλτρο σε μικροκόκκους με ισodύναμη δράση UVB=UVA

Φωτοπροστατευτική δράση σε κυτταρικό επίπεδο. Αντιοξειδωτική προστασία.
UV SOFT + ενεργή και σταθερή βιταμίνη C + βιταμίνη E

- Προστασία υπερευαίσθητης μη ανεκτικής επιδερμίδας
- Ακραίες συνθήκες ηλιοφάνειας
- Πολύ ανοικτοί φωτότυποι, πρώτες ημέρες έκθεσης στον ήλιο
- Φωτοδερματίτιδες, φωτοαλλεργίες
- Φαρμακευτική φωτοευαισθησία
- Κίνδυνος υπερμελάγχρωσης (εγκυμοσύνη, αντιουλληπτικά)
- Επιδερμίδες με ευρυαγγείες
- Προστασία από τη φωτογήρανση
- Προστασία της ευαίσθητης παιδικής επιδερμίδας
- Επιδερμίδες αλλεργικές μη ανεκτικές στα χημικά φίλτρα

Προϊόντα ασφαλή, υποαλλεργικά
Μη φαγεσσωρόγona
Δερματολογικά ελεγμένα



ΑΡΙΣΤΗ ΚΑΛΥΝΤΙΚΗ ΥΦΗ ΚΑΙ ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΙΟ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ