

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

Ιωαννίδης Δ. | Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Νέες ψωριασικές βλάβες υπό θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF¹

Η εμφάνιση νέων ψωριασικών βλαβών έχει συνδεθεί με τη χρήση των ανταγωνιστών του TNF σε ασθενείς υπό θεραπεία με τα φάρμακα αυτά. Αν και ο λόγος της εμφάνισης αυτών των βλαβών δεν είναι γνωστός, ενοχοποιείται η έλλειψη ισορροπίας στην παραγωγή ορισμένων κυτταροκινών, κυρίως ιντερφερονών.

Σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι συγγραφείς κατέγραψαν 104 ασθενείς που ανέπτυξαν νέες ψωριασικές βλάβες, μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών του TNF. Ο κυριότερος λόγος για τον οποίον χορηγούνταν τα φάρμακα αυτά στους περισσότερους ασθενείς ήταν η ρευματοειδής αρθρίτιδα, διάφορες σπονδυλοαρθροπάθειες ή η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ενώ 9 ασθενείς έπασχαν αποκλειστικά από ψωρίαση. Νέες βλάβες εμφανίσθηκαν στο 87% των ασθενών, ενώ οι υπόλοιπες αποτελούσαν αναζωπύρωση της ψωρίασης που υπήρχε πριν από την έναρξη της αγωγής. Οι βλάβες ήταν φλυκταινώδεις στο 52% των περιπτώσεων, σταγονοειδείς στο 15% και κατά πλάκες στο 49%, ενώ μερικοί ασθενείς διέθεταν βλάβες περισσότερες του ενός τύπου.

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα σ' αυτούς τους ασθενείς ήταν ποικίλα. Σε ορισμένους οι βλάβες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας και επανεμφανίσθηκαν με την επανέναρξη της χορήγησης του ίδιου φαρμάκου, ή τη χορήγηση άλλου ανταγωνιστή του TNF, ενώ σε άλλους οι βλάβες παρέμειναν παρά τη διακοπή της αγωγής.

Η αντιμετώπιση των βλαβών αυτών περιελάμβανε, επίσης την εφαρμογή τοπικής αγωγής, ή τη χορήγηση συστηματικής αγωγής, κυρίως μεθοτρεξάτης. Οι συγγραφείς παρουσιάζουν έναν αλγόριθμο για την αντιμετώπιση των βλαβών αυτών, ο οποίος εκκινεί από τον αποκλεισμό της λοίμωξης και φθάνει στη διακο-

πή του βιολογικού παράγοντα, μόνον όταν οι βλάβες είναι πολλές και καταλαμβάνουν μεγάλη περιοχή, ή όταν δεν ανταποκρίνονται στην τοπική αγωγή ή στη φωτοθεραπεία. Οι συγγραφείς μάλιστα παρατηρούν ότι τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα όταν οι ασθενείς αντιμετωπίζονταν επιθετικότερα από τους ειδικούς δερματολόγους.

Σχόλιο (Jeffrey P. Callen, MD)

Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών παραμένει δύσκολη. Η διακοπή της χορηγούμενης αγωγής, η αντικατάστασή της με άλλη, ή η χορήγηση των συνήθων θεραπευτικών αγωγών για την ψωρίαση συμπεριλαμβάνονται στις επιλογές μας, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία, που να υποστηρίζουν κάποια από αυτές. Η κατανόηση των μηχανισμών ανάπτυξης των βλαβών αυτών, θα μας βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους

Collame AN, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanism of action. *Arthritis Rheum* 2008; Jul15:59:996

Έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση σε ασθενείς με ψωρίαση²

Οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF), ινφλιξιμάμπη, ετανερσέπτη και ανταλιμουμάμπη, είναι πολύ αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας, αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο αναζωπύρωσης τυχόν λανθάνουσας φυματίωσης. Η νόσος, στην περίπτωση αυτή, δεν εκδηλώνεται συνήθως ως πνευμονική λοίμωξη, αλλά ως διάσπαρτη ή εξωπνευμονική λοίμωξη, δυσκολεύοντας την κλινική διάγνωση και την ιστολογική επιβεβαίωσή της. Το Εθνικό Ίδρυμα Ψωρίασης των Η.Π.Α. (National Psoriasis Foundation) πρωτοστάτησε στο σχεδιασμό μιας

συναινετικής πρότασης, στην οποία περιλαμβάνονται οδηγίες για τον έλεγχο των ασθενών, πριν από τη χορήγηση ανταγωνιστών του TNF.

Οι προτάσεις είναι:

Η εφαρμογή της δοκιμασίας φυματίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με τα φάρμακα αυτά και κάθε χρόνο στη συνέχεια. Διήθηση ≥ 5 χιλιοστομέτρων μετά από 48-72 ώρες θεωρείται θετικό αποτέλεσμα για όλους τους ασθενείς (άλλοι συστήνουν τα 10 χιλιοστόμετρα όταν δε σημειώνεται αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης, δηλαδή όταν το άτομο δεν έχει έρθει σε επαφή με ψωρίαση, ή όταν δεν προέρχεται από περιοχή με αυξημένο επιπολασμό της νόσου).

Εάν η δοκιμασία είναι θετική, ελέγχεται η ύπαρξη ενεργούς πνευμονικής φυματίωσης ακτινολογικά.

Εάν η δοκιμασία είναι αρνητική, αναστέλλεται η χορήγηση του φαρμάκου επί 1 ή 2 μήνες, έως ότου ο ασθενής λάβει αγωγή με ισονιαζίδη, την οποία θα συνεχίσει επί 9 μήνες, ή αγωγή με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, την οποία θα συνεχίσει επί 4 μήνες.

Εάν διαγνωσθεί ενεργός φυματίωση, χορηγείται θεραπεία με 4 φάρμακα, ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη και αναστέλλεται η χορήγηση του φαρμάκου μέχρι το τέλος της αντιφυματικής αγωγής.

Στη συναινετική πρόταση επίσης συμπεριλαμβάνεται η σύσταση, να διενεργείται ανάλογος έλεγχος και πριν από τη χορήγηση κυκλοσπορίνης, μεθοιρεξάτης και εφελζουμάμπης, παρ' όλο που ο κίνδυνος εμφάνισης φυματίωσης, με τα φάρμακα αυτά, είναι πολύ μικρότερος από ότι με τους ανταγωνιστές του TNF.

Σχόλιο (Jan V. Hirschmann, MD)

Παρά το ότι αυτές οι προτάσεις φαίνονται ορθές, δε στηρίζονται από ικανοποιητικά στοιχεία και δεδομένα, έτσι ώστε οι περισσότερες κλινικές αποφάσεις που λαμβάνονται, όπως το χρονικό διάστημα που θα μεσολαβήσει από την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής μέχρι την έναρξη χορήγησης των ανταγωνιστών του TNF, να προέρχονται από απόψεις ειδικών ιατρών στα θέματα αυτά, παρά από συγκεκριμένα στοιχεία.

Επιπλέον σε περιοχές όπου η φυματίωση δεν ενδημεί, διήθηση ≥ 5 χιλιοστομέτρων μπορεί να υποδηλώνει ψευδώς θετική αντίδραση σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, και να οδηγεί από τη μία πλευρά στη χορήγηση αντιφυματικής αγωγής, η οποία και δεν είναι απαραίτητη και συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ε-

νέργειες, και από την άλλη να καθυστερεί τη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων χωρίς ιδιαίτερο λόγο.

Doberty SD, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008Aug;59:209.

Ψευδοκατάλαση και λεύκη²

Η υπεροξειδωση των λιπών που επιτυγχάνεται με το υπεροξειδίο του υδρογόνου μπορεί να βλάψει τα κύτταρα της επιδερμίδας και να προκαλέσει λεύκη. Σε καλλιέργειες κερατινοκυττάρων και μελανοκυττάρων, η κενοτοπιώδης εκφύλιση που προκαλείται από την υπεροξειδωση είναι δυνατόν να προληφθεί από την κατάλαση που καταβολίζει τα υπεροξειδία, και από την ψευδοκατάλαση (pseudocatalase, PC-KUS), ένα σύμπλοκο από bis-MN^{III} [EDTA]² [HCO³⁻]², η οποία μπορεί να εφαρμοστεί στο δέρμα, και η οποία ενεργοποιείται από υπεριώδη ακτινοβολία στενής δέσμης τύπου B (NB-UVB).

Στη μελέτη αυτή 71 παιδιά με λεύκη αντιμετωπίστηκαν με PC-KUS, η οποία εφαρμόζονταν καθημερινά και ενεργοποιούνταν από NB-UVB. Η PC-KUS εφαρμόζονταν δύο φορές την ημέρα τοπικά σε όλο το σώμα. Η NB-UVB χορηγούνταν μία φορά την ημέρα επί 14 ημέρες και μετά 2 φορές την εβδομάδα επί 4 εβδομάδες. Κατόπιν η PC-KUS εφαρμόζονταν μία φορά την ημέρα, και επιτρέπονταν η έκθεση επί 1 ώρα στον ήλιο καθημερινά. Σε δέκα παιδιά χορηγήθηκε η NB-UVB μόνο. Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας έγινε μετά από 12 μήνες.

Η εξέλιξη της λεύκης ανεστάλη στα 70 από τα 71 παιδιά. Στα 66 παιδιά παρατηρήθηκε περισσότερος από 75% επαναχρωματισμός του προσώπου και του λαιμού και σε 39% παρατηρήθηκε πλήρης επαναχρωματισμός. Περισσότερος από 75% επαναχρωματισμός επίσης καταγράφηκε στα 48 από τα 61 παιδιά με λεύκη στον κορμό και στα 40 από τα 55 παιδιά με λεύκη στα άκρα. Όμως, σε μόνο 5 παιδιά με λεύκη στα χέρια παρατηρήθηκε 75% επαναχρωματισμός. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από το φωτότυπο του δέρματος και από τη διάρκεια της νόσου. Στα 10 παιδιά στα οποία εφαρμόστηκε φωτοθεραπεία με NB-UVB χωρίς PC-KUS δεν παρατηρήθηκε σχεδόν καθόλου επαναχρωματισμός, ενώ δεν ανεστάλη η εξέλιξη της νόσου.

Σχόλιο (Mark V. Dahl, MD)

Το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμο στη Βρετανία και στη Γερμανία. Ένα φάρμακο για τη θεραπεία της λεύκης είναι απελπιστικά απαραίτητο και θα πρέπει

να εκμεταλλευτούμε όσα θετικά αποτελέσματα μπορούμε να επιτύχουμε. Οποσδήποτε ο σημειούμενος επαναχρωματισμός είναι αργός και η θεραπεία απαιτεί τη χρήση ειδικού εξοπλισμού (NB-UVB), αλλά τα αποτελέσματα είναι καλύτερα από άλλες θεραπείες, χωρίς να παρατηρούνται ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες, τουλάχιστον μετά από 1 έτος παρακολούθησης. Οι μακροπρόθεσμες, βέβαια, επιπτώσεις είναι άγνωστες.

Schallreuter KU, et al. From basic research to bedside: Efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitilig. Int J Dermatol 2008Jul;47:743

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Journal Watch, Dermatology. From the publishers of the N Engl J Med. August 2008; 16(8):58.
2. Journal Watch, Dermatology. From the publishers of the N Engl J Med. September 2008; 16(9):67, 69-70.

Αλληλογραφία: Δ. Ιωαννίδης

Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων
και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δεληφών 124, 546 43 Θεσσαλονίκη
e-mail: dem@auth.gr

Η **BIANEX** αναλαμβάνει την επιστημονική ενημέρωση για τα ακόλουθα **δερματολογικά** προϊόντα της **Novartis**:



ELIDEL[®]
(pimecrolimus) Cream 1%



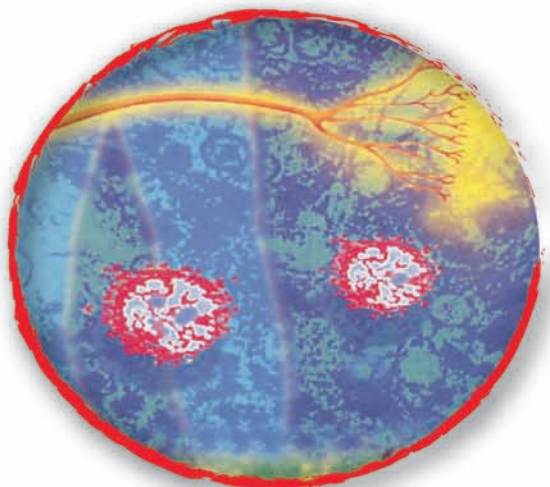
LAMISIL[®]
TERBINAFINE



FAMVIR[®]

famciclovir

250mg **500mg**



NOVARTIS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τ.Θ. 52001
144 10 Μεταμόρφωση
Τηλ.: 210 281 1712
www.novartis.gr
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ : 210 282 8812

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
Βασ. Όλγας 216
551 33 Καλαμαριά
Τηλ.: 2310 424 039



BIANEX Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης
• ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατσοίου 146 71 Ν. Ερυθραία,
Τηλ.: 210 8009111
• E-Mail: mailbox@vianex.gr
• INTERNET: <http://www.vianex.gr>
• ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β.Χατζή 2, Τηλ: 2310 840440
VE8060