

«Δερματικές εκδηλώσεις ως ανεπιθύμητες ενέργειες των anti TNFs και non-anti-TNFs βιολογικών παραγόντων καθώς και των ενδοκυττάρων στοχευμένων θεραπειών. Υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση;»

12^ο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ

29 Οκτωβρίου-1 Νοεμβρίου 2020, Βόλος

Ταμπουρατζή Ελευθερία
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος
Επιμελήτρια Β'
Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Δερματικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις βιολογικών θεραπειών

Υπάρχει μια κατηγορία δερματικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζονται ως :

«παράδοξες δερματικές αντιδράσεις» (ΠΔΑ)

και αφορούν ανεπιθύμητα συμβάματα τις λεγόμενες **ΠΑΡΑΔΟΞΕΣ** ανοσοεπαγώμενες φλεγμονώδεις αντιδράσεις οι οποίες εντοπίζονται στο **ΔΕΡΜΑ** και δημιουργούν παράδοξη φλεγμονή μετά από χρήση βιολογικής θεραπείας για κάποιο αυτόανοσο νόσημα.

(Garcovich S, et al Paradoxical skin reactions to biologics in patients with reumatologic disorders. Frontiers in Pharmacol 2019)

Παράδοξες δερματικές αντιδράσεις που εμφανίζονται?

- Αφορούν ασθενείς που λαμβάνουν στοχευμένη βιολογική θεραπεία :
 1. anti-TNF
 2. anti-TNF biosimilars
 3. anti-IL 6,17,12/23
- Η
- 4. στοχευμένη ενδοκυττάρια θεραπεία (αναστολείς PDE4)
- Αποτελούν «κλινική πρόκληση» διότι βελτιώνουν τις γνώσεις μας στην παθογένεια των χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων.

(Garcovich S, et al Paradoxical skin reactions to biologics in patients with reumatologic disorders. Frontiers in Pharmacol 2019)

Παράδοξες δερματικές αντιδράσεις, πως διαγιγνώσκονται?

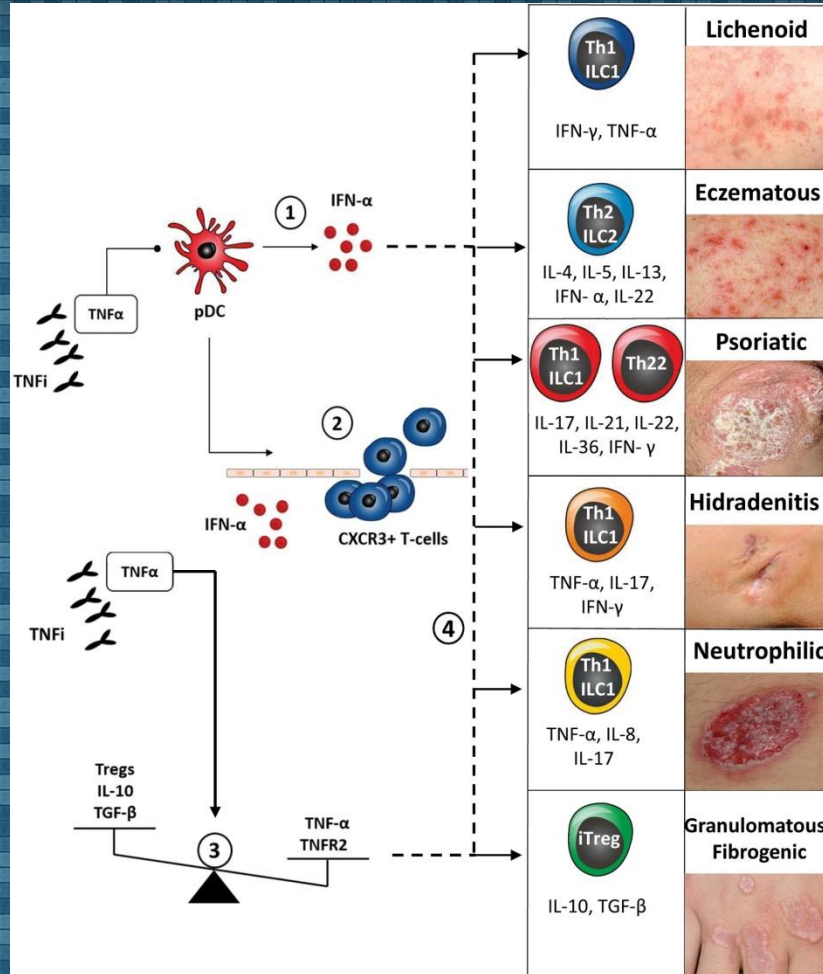
Naranjo's algorithm

Questions	Yes	No	Unknown
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0
2. Did the adverse event occur after the suspected drug was administered?	+2	-1	0
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered?	+2	-1	0
5. Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered?	-1	+2	0
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could caused the reaction?	-1	+1	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	+1	0	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in toxic-level concentrations?	+1	0	0
8. Was the reaction more severe with higher dose or less severe with lower dose?	+1	0	0
9. Did the patient have similar reaction to the same or similar drugs previously?	+1	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0

- Total score: Definite > 8; probable 5-8; possible 1-4; doubtful <0
- Modified Naranjo's algorithm

Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., I. Ruiz, E.A., Roberts, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Pharmacol. Ther.*, 30 (1981), pp. 239-245

Παράδοξες δερματικές αντιδράσεις- Κλινικές εκδηλώσεις



(Garcovich S, et al Paradoxical skin reactions to biologics in patients with rheumatologic disorders. *Frontiers in Pharmacol* 2019)

Παράδοξες δερματικές αντιδράσεις- Κλινικές εκδηλώσεις

Λειχηνοειδείς αντιδράσεις : εμφανίζονται σε ασθενείς με ΡΑ, ΨΑ κατά τη διάρκεια αγωγής με anti-TNF.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα : εμφανίζεται σε ασθενείς με ΨΑ, σπονδυλίτιδα, μετά από μακροχρόνια χρήση anti-TNF (ΜΟ 25 μήνες) ή άλλο βιολογικό παράγοντα (tocilizumab, rituximab)

Ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες : υπάρχει ενεργοποίηση και μετανάστευση ουδετερόφιλων στο δέρμα, τα νοσήματα επάγονται αλλά και αντιμετωπίζονται με anti-TNF

Κοκκιωματώδεις δερματοπάθειες : το δακτυλιοειδές κοκκίωμα εμφανίζεται σε ασθενείς υπο anti-TNF και η σαρκοείδωση ειδικά μετά από etanercept

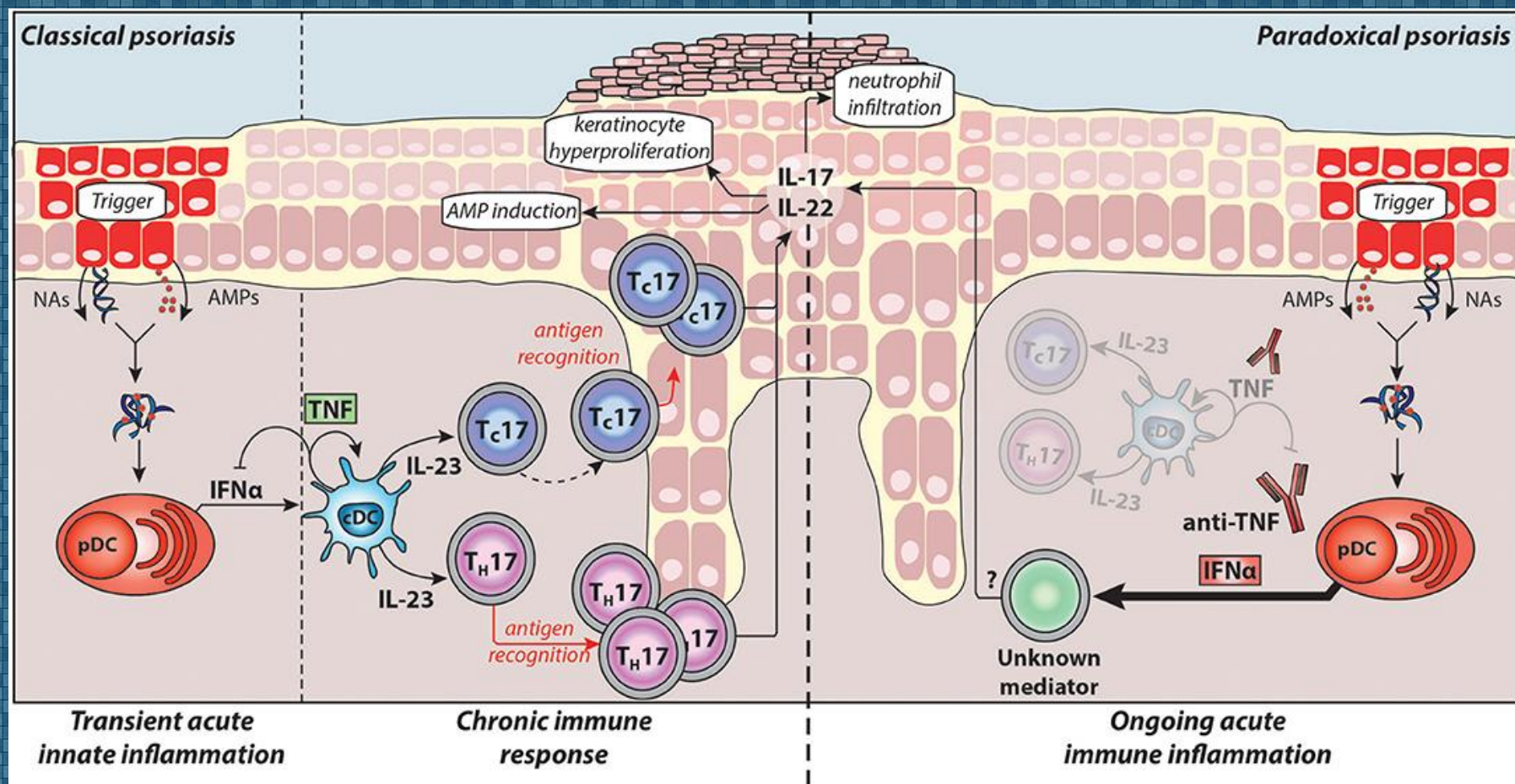
- *(Garcovich S, et al Paradoxical skin reactions to biologics in patients with*
- *reaumatologic disorders. Frontiers in Pharmacol 2019)*

Παράδοξη ψωρίαση

Η παράδοξη ψωρίαση εμφανίζεται στο
60% των ασθενών, στο πρώτο έτος
θεραπείας με βιολογικό παράγοντα.

(Brown G, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings and management experience. JAAD 2017)

Κλασσική ψωρίαση vs Παράδοξη ψωρίαση



(Mylonas A, et al. Psoriasis : Classic vs paradoxical. The Yin-Young of TNF and Type I interferon. *Frontiers In Immunol* 2018)

Κλασσική ψωρίαση vs Παράδοξη ψωρίαση

	Κλασσική ψωρίαση	Παράδοξη ψωρίαση
Κλινική εικόνα	Σαφώς περιγεγραμμένες ερυθρηματώδεις πλάκες με αργυρόχρωα λέπια	Διαφορετικά πρότυπα βλαβών (πλάκες, φλύκταινες, εκζεματικού τύπου αλλοιώσεις)
Ιστολογικά χαρακτηριστικά	Υπερπλασία, ακάνθωση, θηλωμάτωση, υπερ/παρακεράτωση	3 διαφορετικά πρότυπα: -Κλάσσικό ψωριασικό -Εκζεματικό με σπογγίωση - Λειχηνοειδές με δερματίτιδα εξ'επαφής
Υποτροπή	Συχνή	Μη υποτροπή μετά από διακοπή anti-TNF
Γενετικοί συσχετισμοί	HLA-Cw6, IL-12B, IL-23A, IL-23R	IL-23R
Ρόλος TNF	Καθοδηγείται από TNF	Προκαλείται από αποκλεισμό TNF

(Mylonas A, et al. Psoriasis : Classic vs paradoxical. The Yin-Young of TNF and Type I interferon. Frontiers In Immunol 2018)

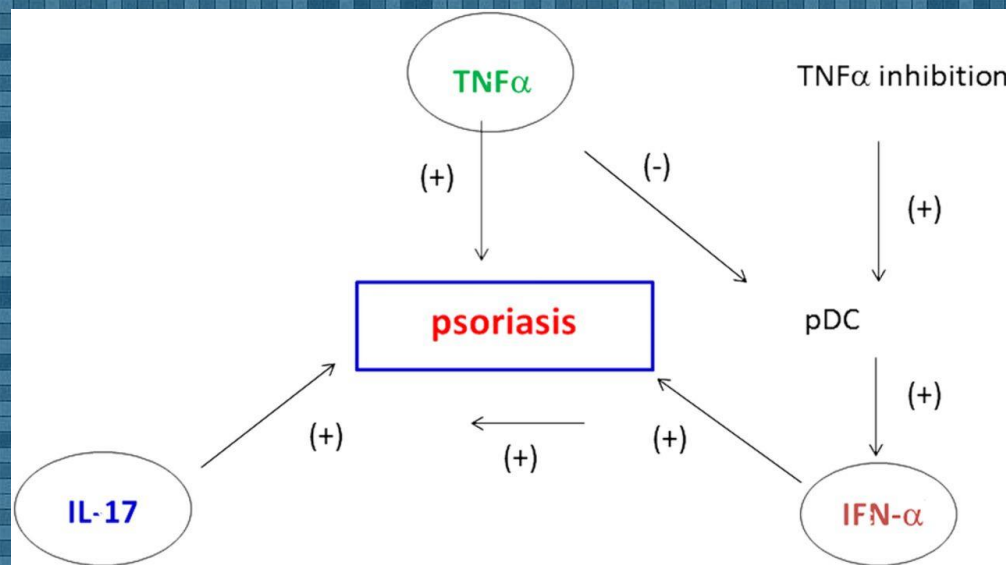
Κλασσική ψωρίαση vs Παράδοξη ψωρίαση

	Κλασσική ψωρίαση	Παράδοξη ψωρίαση
Επίκτητη ανοσία	T-κύτταρα επαγόμενη	T-κύτταρα ανεξάρτητη
Φυσική ανοσία	<ul style="list-style-type: none">•Καθοδηγείται από IFN-I που παράγεται από pDC στην αρχική φάση της νόσου•Ωριμα cDC και ουδετερόφιλα ανιχνεύονται στο ψωριασικό δέρμα στην χρόνια φάση.	<ul style="list-style-type: none">•Καθοδηγείται από IFN-I που παράγεται από μη ώριμα pDC.•Ανώριμα δενδριτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα εμφανίζονται στις βλάβες
Παθογόνος μηχανισμός	Χρόνια αυτοάνοση TH/TC 17 μεσολαβούμενη φλεγμονή	Ακαθόριστη συνεχιζόμενη φλεγμονή που καθοδηγείται από INF-I απουσία T-κυττάρων αυτοανοσίας
Θεραπείες	Anti-TNF, anti-IL 17, anti-IL 12/23	Διακοπή Anti-TNF

(Mylonas A, et al.Psoriasis : Classic vs paradoxical. The Yin-Young of TNF and Type I interferon. Frontiers In Immunol 2018)

Μηχανισμός δημιουργίας παράδοξης ψωρίασης

- Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο TNF καταστέλλει τα pDC που παράγουν IFN-α.
- Η χρήση anti-TNF παραγόντων ➡️ περίσσεια IFN-α.

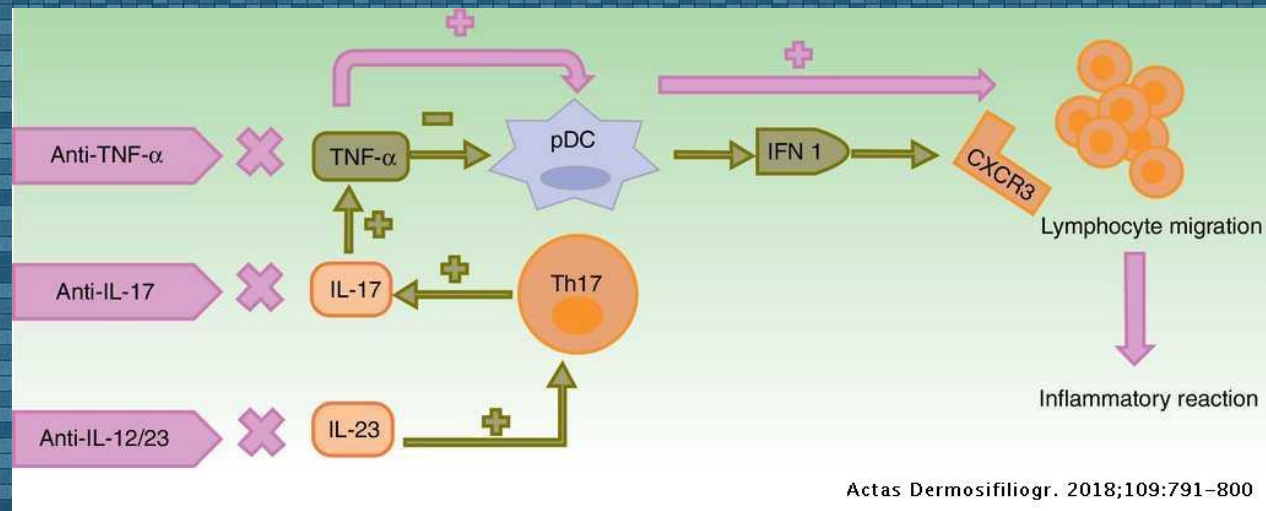


(Toussirot E, et al. Paradoxical reactions under TNF-α blocking agents and other Biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytic and comprehensive overview. RMD Open 2016)

Μηχανισμός δημιουργίας παράδοξης ψωρίασης

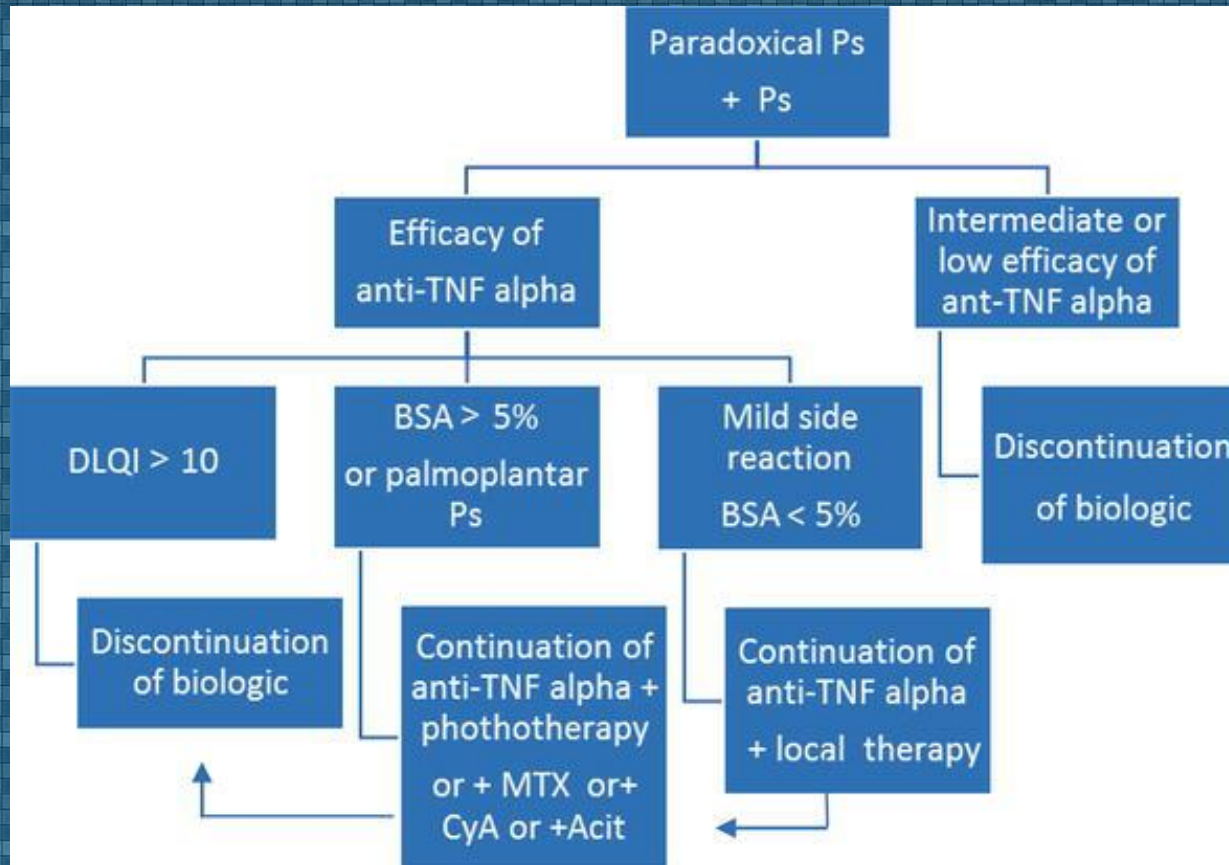
Η περίσσεια IFN:

- Μετανάστευση των Τ-κυττάρων στο δέρμα, ενεργοποίησή τους, τοπική υπερπαραγωγή IFN στο δέρμα και δημιουργία ψωριασικών βλαβών.
- Επάγει την έκφραση του υποδοχέα χυμικής CXCR3 στα Τ-κύτταρα, ο οποίος συμμετέχει στη μετανάστευση των ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων στο δέρμα.
- Μειώνει τη μεταφορά TH1 κυττάρων στην αρχική θέση της φλεγμονής και αυτά τα κύτταρα κινητοποιούνται σε άλλες περιοχές ιδιαίτερα στο δέρμα.



Interferonitis?

Διαχείριση παράδοξης ψωρίασης



(Vorokova K, et al. Skin adverse reactions related to TNF Alpha Inhibitors :Classification and therapeutic approach in psoriatic patients. Tailored treatments in psoriatic patients 2019)

Κλινικό περιστατικό 1

- Ασθενής, θήλυ 46 ετών με **v.Crohn**
- Προσήλθε στο δερματολογικό ιατρείο λόγω διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας (Harley stage I)



Κλινικό περιστατικό 1

- Έναρξη αγωγής με **adalimumab** για την ιδρωταδενίτιδα και την ν.Crohn.
- Στους **3 μήνες** από την έναρξη της αγωγής εμφάνισε **δισιδρωσικό έκζεμα** το οποίο δεν υφέθηκε με τοπική αγωγή
- Στους **4 μήνες** εξελίχθηκε σε **ακροφλυκταίνωση** παλαμών πελμάτων.

Κλινικό περιστατικό 1



Κλινικό περιστατικό 1

Έγινε διακοπή της adalimumab και αντικατάσταση από **ουστεκινουμάμπη**, με την οποία υφέθηκε η ΙΦΝΕ και υποχώρησε η παράδοξη ψωρίαση.

Κλινικό περιστατικό 2

- Ασθενής, θήλυ 48 ετών προσήλθε στην γαστρεντερολογική κλινική με εικόνα **εκκολπωματίτιδας** και **βλάβες σε κάτω άκρα** άμφω.



Αρ.κάτω άκρο



Δεξ.κάτω άκρο

Κλινικό περιστατικό 2

Δεξ. Κάτω Άκρο

2^η ημέρα



3^η ημέρα



4^η ημέρα



Κλινικό περιστατικό 2

Η δερματολογική εκτίμηση έδειξε **γαγγραινώδες** **πυόδερμα**, **ελκωτικού τύπου** το οποίο συσχετίζεται με **φλεγμονώδη νόσο του εντέρου** και η ασθενής έλαβε αγωγή με **κορτιζόνη** και **adalimumab**.

Σχήμα adalimumab : 160, 80, 40 mg κάθε 2 εβδομάδες

- Με την ανωτέρω αγωγή βελτίωση του γαγγραινώδους πυοδέρματος και της ΙΦΝΕ.

Κλινικό περιστατικό 2

Κληρονομικό ιστορικό ασθενούς

- Πατέρας με νόσο Crohn
- Θεία (αδελφή μητέρας) με ΣΕΛ
- 1^η ξαδέρφη με νόσο Crohn
- 1^η ξαδέρφη με ψωρίαση

Κλινικό περιστατικό 2

- Με την εμφάνιση νέας έξαρσης της κολίτιδας, εμφάνισε υποτροπή και το γαγγραινώδες πυόδερμα.
- Η ασθενής υπεβλήθη σε σιγμοειδεκτομή.



Πριν το χ/γείο



Μετά το χ/γείο

Κλινικό περιστατικό 2

Συμπληρωματικά ξεκίνησε αγωγή με **infliximab** για ΙΦΝΕ και το γαγγραινώδες πυόδερμα, με εξαιρετικά αποτελέσματα.



Παράδοξες αντιδράσεις από ενδοκυττάριας στοχευμένες θεραπείες

Οι δερματικές αντιδράσεις από τις ενδοκυττάριας στοχευμένες θεραπείες και πιο συγκεκριμένα από την **απρεμιλάστη** είναι εξαιρετικά σπάνιες!!!!

Παράδοξη φλεγμονή στο αγγειακό σύστημα από απρεμιλάστη

«Purpura Annularis Telangiectodes of Majocchi Associated With the Initiation and Rechallenge of Apremilast for Psoriasis Vulgaris »
(Kalik J, et al. JAMA 2017)



Ευρυαγγειακή δακτυλιοειδής πορφύρα του Majocchi – εξαιρετικά σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια απρεμιλάστης

- Ασθενής 60 ετών με **ψωρίαση**, **ψωριασική αρθρίτιδα** από 7ετίας ξεκίνησε θεραπεία με **απρεμιλάστη**.
- Στο ιστορικό της αναφέρεται αγωγή για τις ανωτέρω νόσους με : efalizumab, adalimumab, etanercet, usketinumab.
- **4 μήνες μετά** την έναρξη απρεμιλάστης εμφανίσθηκαν σε ανω άκρα, κοιλιακή χώρα και μηρούς **δακτυλιοειδεις πετεχειώδεις σαφώς περιγεγραμμένες πλάκες**.



Ευρυαγγειακή δακτυλιοειδής πορφύρα του Majocchi – εξαιρετικά σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια απρεμιλάστης

- Οι βλάβες υποχώρησαν 1 μηνά μετά την διακοπή της απρεμιλάστης, ενώ όταν ξανάρχισε θεραπεία με αυτή (χωρίς δόση τιτλοποίησης), οι βλάβες επανεμφανίσθηκαν
- Διεκόπη η απρεμιλάστη και έγινε επανέναρξη etanercept.
- Η νόσος ταιριάζει με το profile φαρμακευτικού τύπου πορφύρας και όχι ιδιοπαθούς. Αυτή η δερματοπάθεια σχετίζεται συνήθως, με φάρμακα τύπου ασπιρίνη που λάμβανε ο ασθενής όμως παρόλο που δεν διεκόπη η ασπιρίνη η πορφύρα υποχώρησε με τη διακοπή της απρεμιλάστης.

Ευρυαγγειακή δακτυλιοειδής πορφύρα του Majocchi – εξαιρετικά σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια απρεμιλάστης.

- Αποτελεί εξαιρετικά σπάνια «παράδοξη φλεγμονή» στο αγγειακό σύστημα
(1^ο καταγεγραμμένο περιστατικό!!!)
- Τα **ισοένζυμα PDE** υπάρχουν στο **αγγειακό σύστημα** και οι αναστολείς αυτών μπορεί να προκαλέσουν μοναδικές προφλεγμονώδεις αντιδράσεις στο αγγειακό επιθήλιο και οδηγούν σε αυτού του τύπου την πορφύρα.

Παράδοξη εμφάνιση φακίδων σε ασθενείς με
ψωρίαση υπό αγωγή με απρεμιλάστη

«Appearance of lentigines in psoriasis
patients treated with apremilast»
(Sfecci A, et al. JAAD 2016)



Παράδοξη εμφάνιση φακίδων σε ασθενείς με ψωρίαση υπό αγωγή με απρεμιλάστη

- Μελέτη με **21 ασθενείς** που έλαβαν αγωγή με απρεμιλάστη για ψωρίαση και παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια.
- Οι **5** από τους ασθενείς εμφάνισαν φακίδες σε περιοχές που υπήρχαν παλαιότερα ψωριασικές πλάκες.
- Οι φακίδες εμφανίσθηκαν τους **4 πρώτους μήνες**, **ΜΟΝΟ** σε περιοχές που είχε υποχωρήσει η ψωρίαση και σε **μη ηλιοεκτιθέμενες περιοχές**.



Παράδοξη εμφάνιση φακίδων σε ασθενείς με ψωρίαση υπό αγωγή με απρεμιλάστη

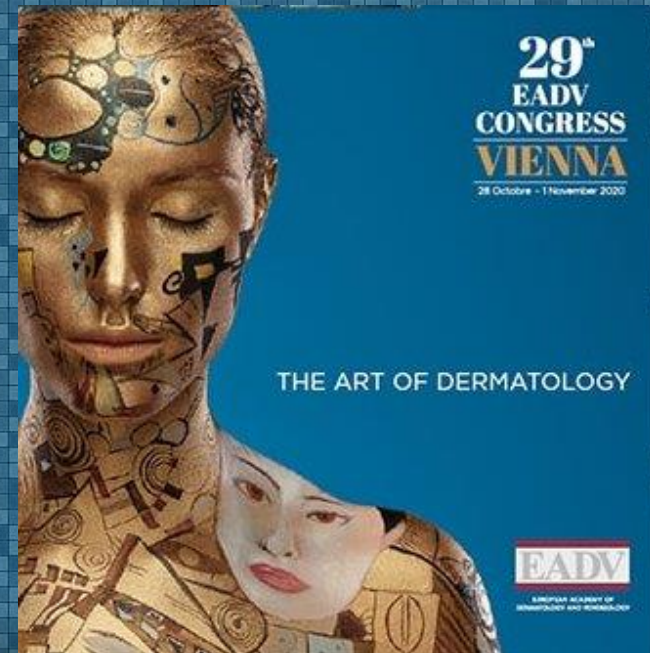
- Υπάρχουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες στο ψωριασικό δέρμα που διεγείρουν την μελανογένεση και μπορεί να είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση φακίδων.
- Συνήθως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίζεται εξαιρετικά σπάνια **ΕΚΤΟΣ** από τους ασθενείς που υπόκεινται σε **φωτοθεραπεία**.
- Στην αγωγή με απρεμιλάστη : το **PDE4 αναστέλλει τον MITF** (ο κύριος παράγοντας μεταγραφής της μελανογένεσης και διαφοροποίησης και πολ/σμου μελανοκυττάρων) ασκώντας **αρνητικό feedback** στο μονοπάτι της **cAMP**. Η αναστολή αυτού του μονοπατιού πιθανόν να διεγείρει την μελανογένεση.

Παράδοξη εμφάνιση τριχοφυΐας σε ασθενή με ψωρίαση
και ολική γυροειδή αλωπεκία υπο απρεμιλάστη

“Alopecia universalis a challenge disease
successfully treated with apremilast”
(E.Tampouratzi, J.Katsantonis)

(e-poster presentation)

EADV 2020



Παράδοξη εμφάνιση τριχοφυΐας σε ασθενή με ψωρίαση και ολική γυροειδή αλωπεκία υπο απρεμιλάστη

- Ασθενής, θήλυ, 50 ετών με ιστορικό μέτριας ψωρίασης κατά πλάκας από 5ετίας εμφάνισε ολική γυροειδή αλωπεκία προ 2ετίας.
- Στο οικογενειακό ιστορικό : η μητέρα έχει πρόσθια ινωτική αλωπεκία και η αδελφή ανδρογεννητική αλωπεκία.
- Όλες οι κλασικές θεραπείες για την αλωπεκία υπήρξαν αναποτελεσματικές (κορτιζόνη, μινοξιδίλη, ανθραλίνη, MTX, PRP).
- Η ασθενής ξεκίνησε θεραπεία με απρεμιλάστη και ενδοβλαβικά τριαμσινολόνη και **ΕΜΦΑΝΙΣΘΗΚΕ ΤΡΙΧΟΦΥΙΑ.**

Παράδοξη εμφάνιση τριχοφυΐας σε ασθενή με ψωρίαση και ολική γυροειδή αλωπεκία υπο απρεμιλάστη

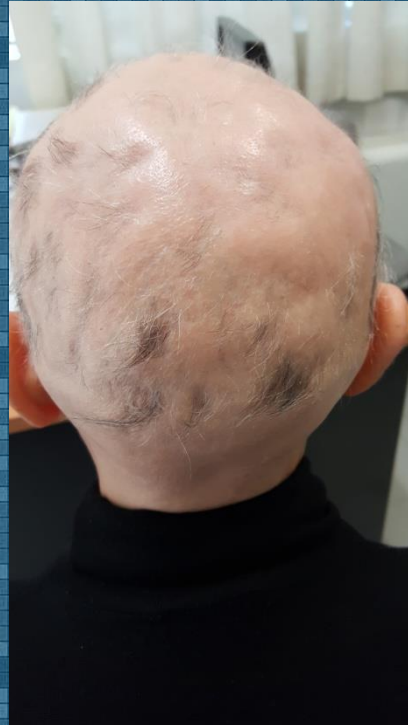
Πρίν



3μήνες



6μήνες



1έτος



Παράδοξη εμφάνιση τριχοφυΐας σε ασθενή με ψωρίαση και ολική γυροειδή αλωπεκία υπο απρεμιλάστη

2 έτη



Παράδοξη εμφάνιση τριχοφυΐας σε ασθενή με ψωρίαση και ολική γυροειδή αλωπεκία υπο απρεμιλάστη

- Η **ολική γυροειδής αλωπεκία** είναι αυτοάνοσο νόσημα που δημιουργείται από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.
- Η **PDE4** έχει βρεθεί σε **αυξημένες συγκεντρώσεις** στο τριχωτό της **κεφαλής** ασθενών με **γυροειδή αλωπεκία** γι' αυτό και θα μπορούσε να αποτελέσει η απρεμιλάστη θεραπευτική επιλογή σε αυτό το νόσημα.
- Το **ασφαλές profile**, το **εύκολο δοσολογικό σχήμα** και η **per os μορφή** του φαρμάκου, σε συνδιασμό με τον **προαιρετικό ε/ε που απαιτείται**, ενδεχομένως να το καθιστούν εξαιρετική επιλογή εκτός από **ψωρίαση** και **ψωριασική αρθρίτιδα** και στην **ολική γυροειδή αλωπεκία**.

Δερματικές εκδηλώσεις και βιολογικές θεραπείες...

- Οι δερματικές εκδηλώσεις αποτελούν **ΑΕ των βιολογικών θεραπειών**, που εμφανίζονται **de novo** σε ασθενείς χωρίς ιστορικό φλεγμονώδους νόσου?
- Ή
- Αποτελούν **έξαρση προϋπάρχουσας φλεγμονώδους νόσου** σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα?

Τι συσχέτιση υπάρχει
μεταξύ δερματικών εκδηλώσεων
με τις βιολογικές θεραπείες?

Συσχέτιση δερματικών εκδηλώσεων με βιολογικές θεραπείες...

• Στην καθημερινότητα...

- Πρέπει να φτιάξουμε μια λίστα με τα ψώνια..
- Η μητέρα υποστηρίζει ότι δεν έχει γιαούρτι στο ψυγείο..
- Ο πατέρας λέει ότι έχει τρία!!!!
- Τι θα κάνουμε για να δούμε ποιος έχει δίκιο?

• ΕΥΚΟΛΟ

• Θα ανοίξουμε το ψυγείο....



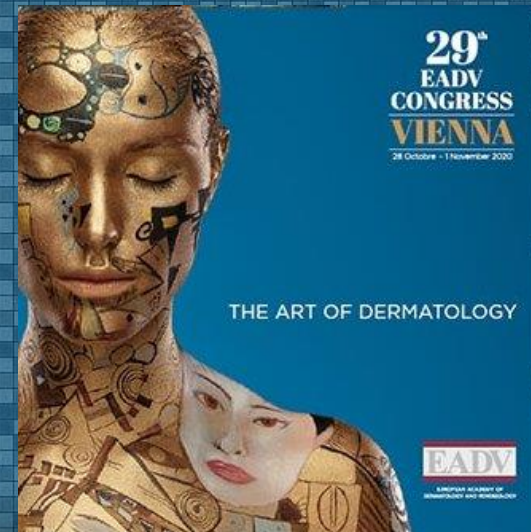
Δερματοπάθειες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ στο Τζάνειο...

«Epidemiologic single-center study of skin diseases in patients with inflammatory bowel disease in a general hospital in Greece»

E.Tampouratzi, G.Michalopoulos, A.Mellos, C.Kapizioni,
P.Kourkoulis, S.Vrakas, V Xourgias, J.Katsantonis

(e-poster presentation)

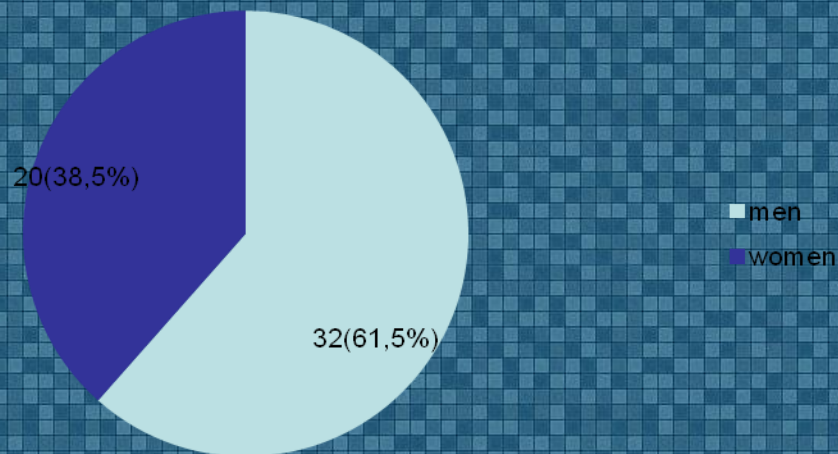
EADV 2020



«Epidemiologic single-center study of skin diseases in patients with inflammatory bowel disease in a general hospital in Greece»

Μελέτη **52 ασθενών** (2016-2019) με ΙΦΝΕ που προσήλθαν στο δερματολογικό ιατρείο με δερματοπάθειες.

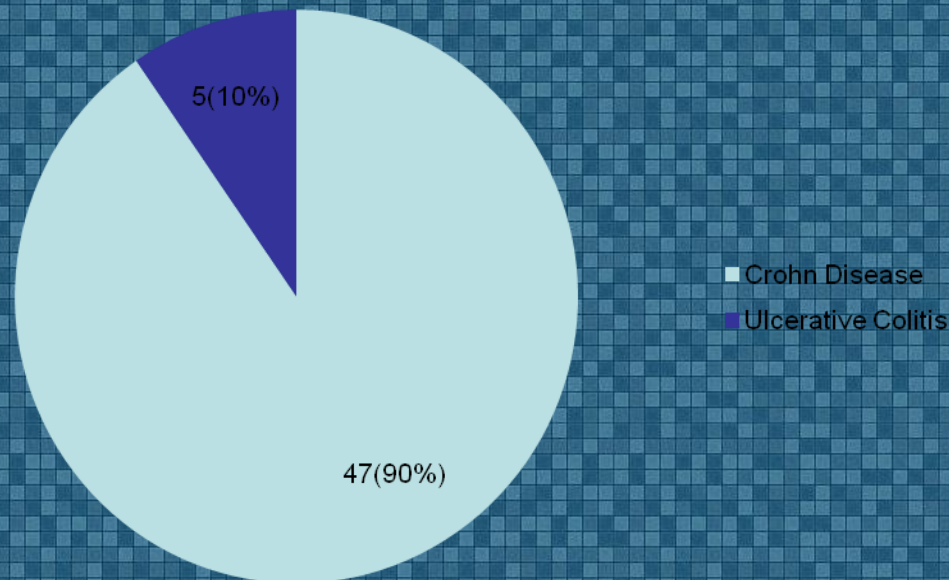
52 patients with IBD and skin diseases



«Epidemiologic single-center study of skin diseases in patients with inflammatory bowel disease in a general hospital in Greece»

Τύποι ΙΦΝΕ σε ασθενείς με δερματοπάθεια...

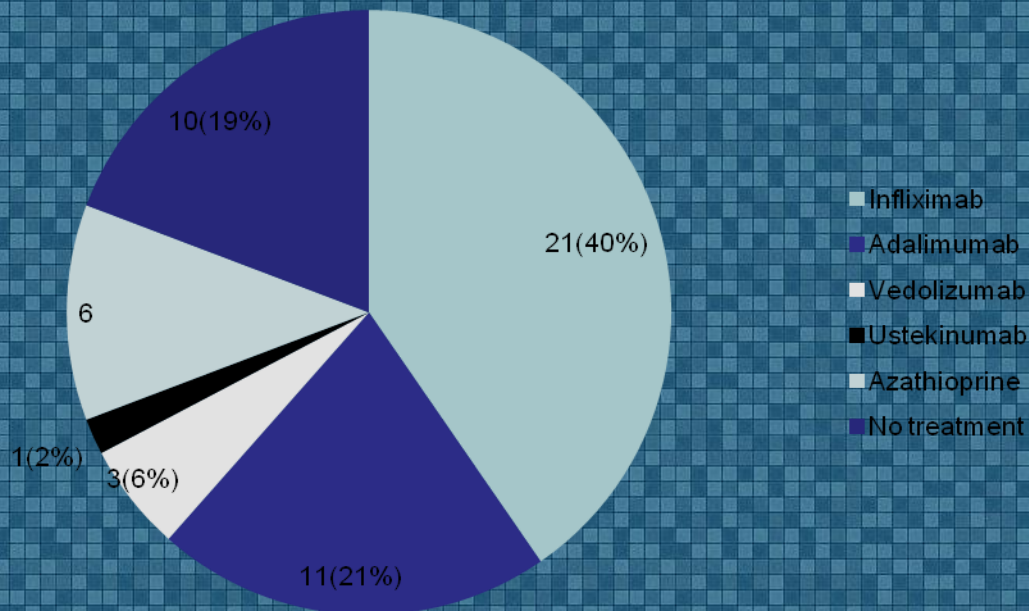
Type of IBD among 52 patients with skin diseases



«Epidemiologic single-center study of skin diseases in patients with inflammatory bowel disease in a general hospital in Greece»

Θεραπείες ασθενών με ΙΦΝΕ

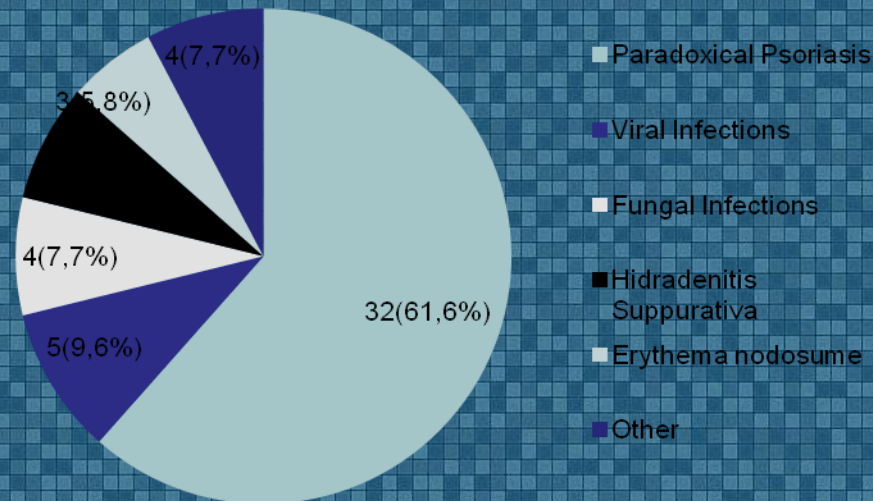
Therapy of IBD among 52 patients with skin diseases



«Epidemiologic single-center study of skin diseases in patients with inflammatory bowel disease in a general hospital in Greece»

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τις θεραπείες με ΙΦΝΕ

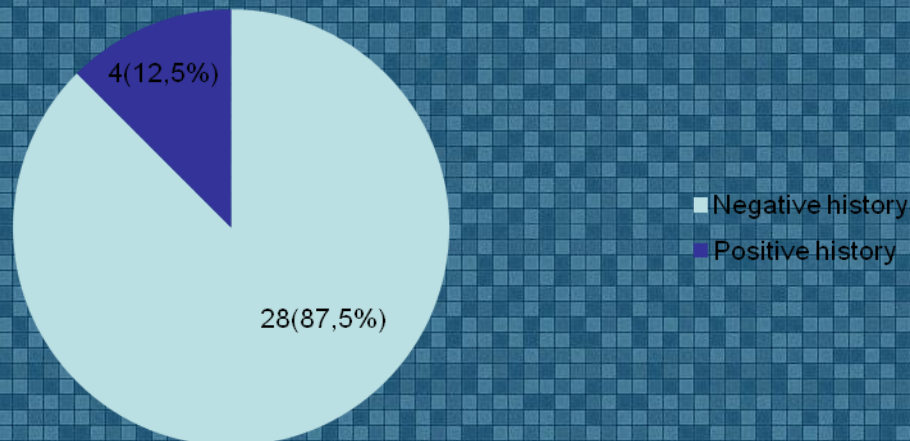
Dermatologic side effects in 52
IBD patients



«Epidemiologic single-center study of skin diseases in patients with inflammatory bowel disease in a general hospital in Greece»

Υπάρχει γενετική προδιάθεση στους 32 ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό βιολογική θεραπεία, που εμφάνισαν παράδοξη ψωρίαση?

Family history with psoriasis among 32 IBD patients manifested paradoxical psoriasis



«Epidemiologic single-center study of skin diseases in patients with inflammatory bowel disease in a general hospital in Greece»

Το **γενετικό αποτύπωμα** φαίνεται να είναι σημαντικό δεδομένο, και ενδεχομένως **πολυκεντρικές μελέτες** με μεγάλο αριθμό ασθενών να μπορούν να αποδείξουν το **ρόλο** του, στο να εμφανίσει ο ασθενής ανεπιθύμητες ενέργειες από έναν βιολογικό παράγοντα.

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!!!

