

**ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ
ADALIMUMAB**

- Γυναίκα ετών 52 με ΡΑ από 20ετίας
- Θεραπεία με DMARDS έως το 2004
- 2005-2006 θεραπεία με ANAKINRA
- 2007-2008 θεραπεία με ETANERCEPT
- 2009-2010 θεραπεία με ADALIMUMAB

Εξάνθημα ψωρασιόμορφο φλυκταινώδες
παλαμιαίας επιφανείας άμφω και πελματιαίας
(Ακροφλυκταίνωση)















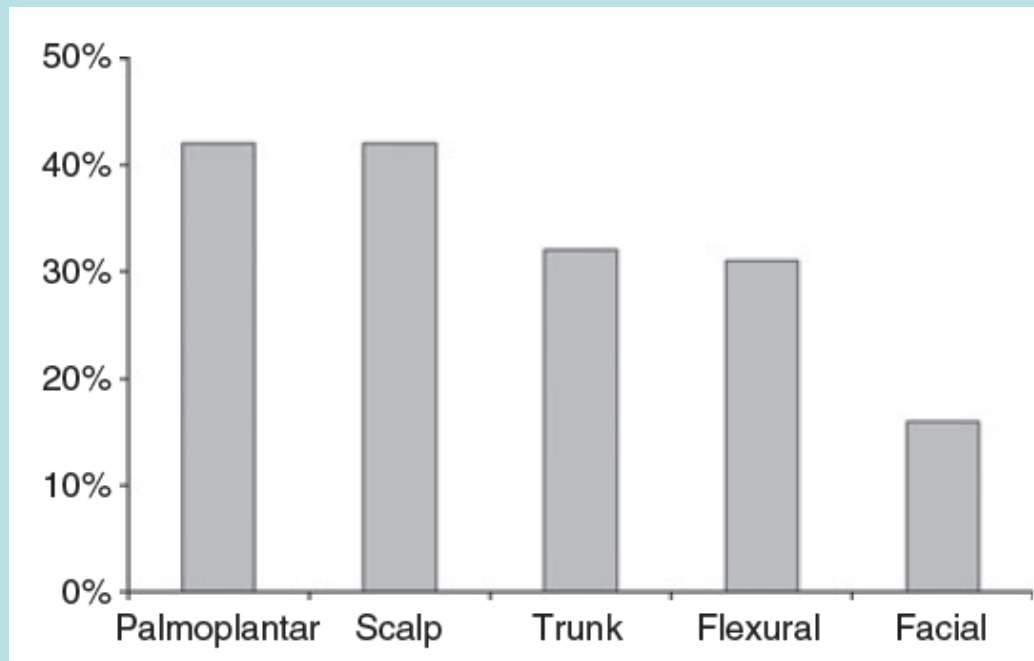
- Οι anti-TNFα προκαλούν ψωρίαση;
- Γιατί τα INFLIXIMAB και ADALIMUMAB πυροδοτούν περισσότερο την ψωρίαση από το ETANARCEPT;

Ψωρίαση επαγόμενη από anti-TNF παράγοντα

- Στο Γερμανικό Ρευματολογικό Μητρώο Ασθενών, ο επιπολασμός της ψωρίασης σε ασθενείς με ΡΑ είναι μόλις 0,2%
- Στη βιβλιογραφία, έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις («παράδοξης») έναρξης ή επιδείνωσης ψωρίασης σε ασθενείς υπό anti-TNF (RA, IBD, Pso etc)
- Τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί με όλους τους εμπορικά διαθέσιμους anti-TNF
- Η επίπτωση αυτών των περιστατικών είναι χαμηλή
 - 1,04 περιστατικά / 1000 ασθενο-έτη (BSRBR)
 - 3,0 περιστατικά / 1000 ασθενο-έτη (Spanish Rheuma Registry) σε ασθενείς με ΡΑ.
- Η φλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων φαίνεται να είναι συχνότερη από την κατά πλάκας ψωρίαση (για την επαγόμενη από anti-TNF ψωρίαση)
- Ο χρόνος από την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF έως την εμφάνιση των ψωριασικών βλαβών ποικίλει
 - Σε μια ανασκόπηση 127 περιστατικών, ο μέσος χρόνος ήταν 10,5 μήνες, ενώ υπήρχαν και περιστατικά που εκδηλώθηκαν μετά από 4 έτη θεραπείας

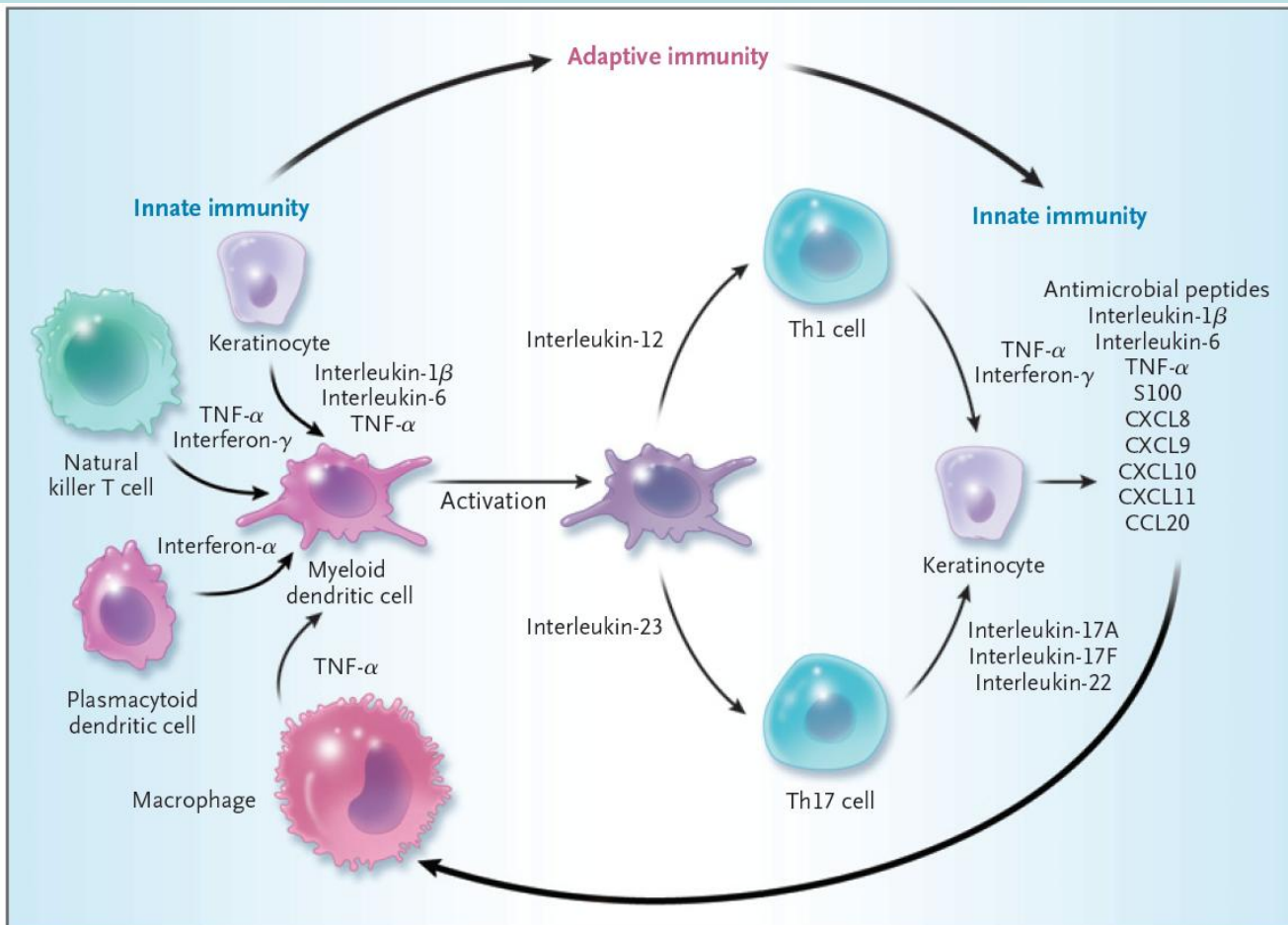
Συχνότερες εντοπίσεις των βλαβών σε ασθενείς με ψωρίαση επαγόμενη από anti-TNF

Κατανομή των ψωριασικών βλαβών σε 142 ασθενείς με Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου που εκδήλωσαν ψωρίαση ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με anti-TNF*



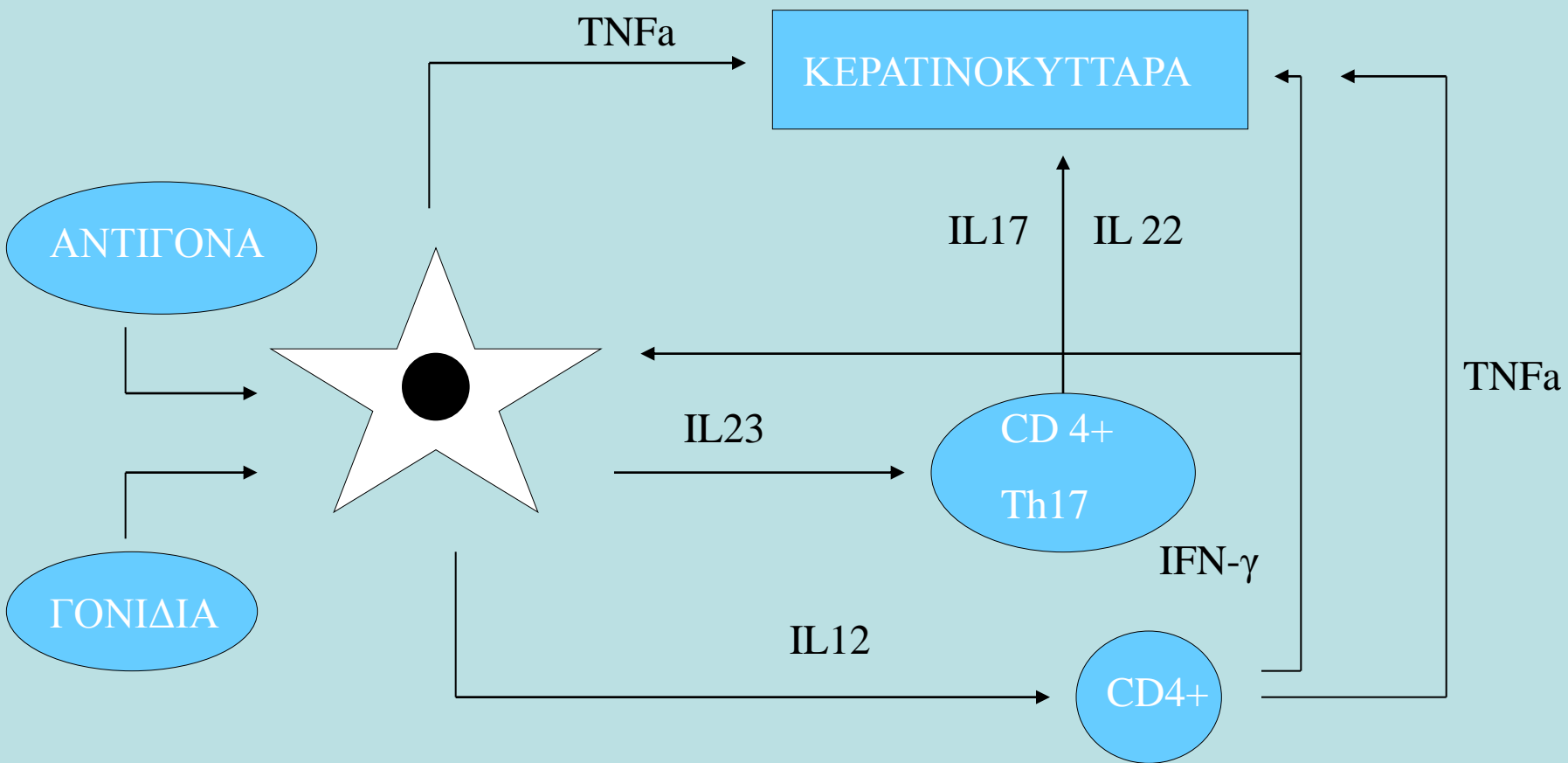
*Στους περισσότερους ασθενείς συμμετείχαν περισσότερες από μία περιοχές του σώματος

Κύτταρα και φλεγμονώδεις διαβιβαστές κατά τη μετάβαση από τη φάση της φυσικής προς τη φάση της επίκτητης ανοσίας



1. Παραγωγή TNF-α, INF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6 από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας
2. Ενεργοποίηση των mDC*
3. Αντιγονοπαρουσίαση και έκκριση IL-12 & IL-23 από τα mDC
4. Διαφοροποίηση των Th-1 & Th-17 που εκκρίνουν IL-17, IL-22
5. Ενεργοποίηση κερατινοκυττάρων (ΚΚ)
6. Παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων, TNF-α, IL-1β, IL-6, χημοκινών και S100 πρωτεϊνών από τα ΚΚ
7. Δημιουργία φαύλου κύκλου (επανατροφοδότηση προς τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας)

*myeloid dendritic cells



Πιθανοί μηχανισμοί της επαγόμενης από τον anti-TNF ψωρίασης (I)

- Φυσιολογικά, ο TNF καταστέλλει την ανάπτυξη των πλασμοτοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (PDCs) τα οποία παράγουν INF-α
- Η INF-α επάγει την ενεργοποίηση και την ενίσχυση της δράσης των παθογόνων T – λεμφοκυττάρων, τα οποία εκκρίνουν TNF
- Η χορήγηση anti-TNF οδηγεί σε αύξηση της κυκλοφορούσας INF-α (από τα PDCs), με αποτέλεσμα μετανάστευση των T-κυττάρων στο δέρμα, ενεργοποίησή τους, τοπική υπερπαραγωγή TNF στο δέρμα και δημιουργία ψωριασικών βλαβών (η INF-α επάγει την έκφραση του υποδοχέα χυμοκίνης CXCR3 στα T-κύτταρα, ο οποίος συμμετέχει στην μετανάστευση των T-κυττάρων προς τη δερμίδα και την επιδερμίδα)
- Πράγματι, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα TNF στο αγγειακό δίκτυο στην περιοχή των ψωριασικών βλαβών καθώς και περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση στην περιοχή της βλάβης σε ασθενείς με ψωρίαση επαγόμενη από anti-TNF

- Cullen G, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1318–1327
- Palucka AK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3372-7
- Nestle FO, et al. *J Exp Med* 2005;202:135-43
- Michaelsoon G, et al. *Br J Dermatol* 2005;153:1243-4
- Collamer A, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:233-240

Πιθανοί μηχανισμοί της επαγόμενης από τον anti-TNF ψωρίασης (II)

- Τα υψηλότερα ποσοστά της φλυκταίνωσης παλαμών-πελμάτων (σε σύγκριση με την ψωρίαση κατά πλάκας) στην επαγόμενη από anti-TNF ψωρίαση μπορεί να οφείλονται στην υψηλή έκφραση του TNF στον εκκρινή ιδρωτοποιό αδένα των παλαμών (η οποία διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ασθενών με φλυκταίνωση παλαμών πελμάτων και εκείνων χωρίς. Φυσιολογικά, τα επίπεδα αυτά είναι χαμηλά)
- Η γενετική προδιάθεση (πολυμορφισμοί) δεν μπορεί να αποκλειστεί (αφού δεν εκδηλώνουν ψωρίαση όλοι οι ασθενείς υπό anti-TNF)
- Δεν μπορεί να αποκλειστεί και η συμμετοχή περιβαλλοντικού παράγοντα (δεδομένου του ποικίλου χρονικού διαστήματος μεταξύ της έναρξης χορήγησης του anti-TNF και της εκδήλωσης της ψωρίασης)
- Επίσης, η συμμετοχή και άλλων κυτταροκινών (π.χ. IL-17, IL-22) είναι πιθανή.
- Η φυσική πορεία της νόσου, η λοίμωξη και η ανάπτυξη αυτό-αντιδρώντων T-κυτταρικών πληθυσμών είναι μερικοί ακόμη προταθέντες μηχανισμοί
- Τέλος, υπόψη πρέπει να λαμβάνεται και η πιθανότητα λανθασμένης αρχικής διάγνωσης (π.χ. ψωριασική αρθρίτιδα)

- Cullen G, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1318–1327
- Palucka AK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3372-7
- Nestle FO, et al. *J Exp Med* 2005;202:135-43
- Ko JM, et al. *J Dermatol Treat* 2009;20(2):100-108

- Michaelsoon G, et al. *Br J Dermatol* 2005;153:1243-4
- Collamer A, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:233-240
- Zaba LC, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1022-30

Διαφορές στην ικανότητα των διαφορετικών anti-TNF να επάγουν ψωρίαση

- ADAL και INFL προκαλούν συχνότερα νέα ψωρίαση ενώ το ETN φαίνεται να σχετίζεται με επιδείνωση προϋπάρχουσας ψωρίασης
- Μερικές πιθανές εξηγήσεις αυτής της διαφοράς είναι οι εξής:
 - Το ETN προκαλεί μικρότερες αλλαγές στον TNF, και αυτές οι αλλαγές αρκούν μόλις για πρόκληση επιδείνωσης προϋπάρχουσας νόσου και όχι για εκδήλωση νέας ψωρίασης, σε αντίθεση με τα mAbs που μπορεί να προκαλέσουν μεγαλύτερες αλλαγές του TNF
 - Το ETN έχει αποδειχτεί ότι εκτός από τον TNF, καταστέλλει και τη σηματοδότηση μέσω του συστήματος της IL-17. Σε ασθενείς με νόσο εξαρτώμενη κυρίως από την IL-17 και λιγότερο από τον TNF, τα mAbs μπορεί να μην μπορούν να ελέγξουν τη νόσο (μένει να αποδειχτεί η δράση των mAbs στην IL-17)

Harrison MJ, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:209–15

Ko JM, et al. J Dermatol Treat 2009;20(2):100-108

Sari I, J Rheumatol 2006;33:1411-4

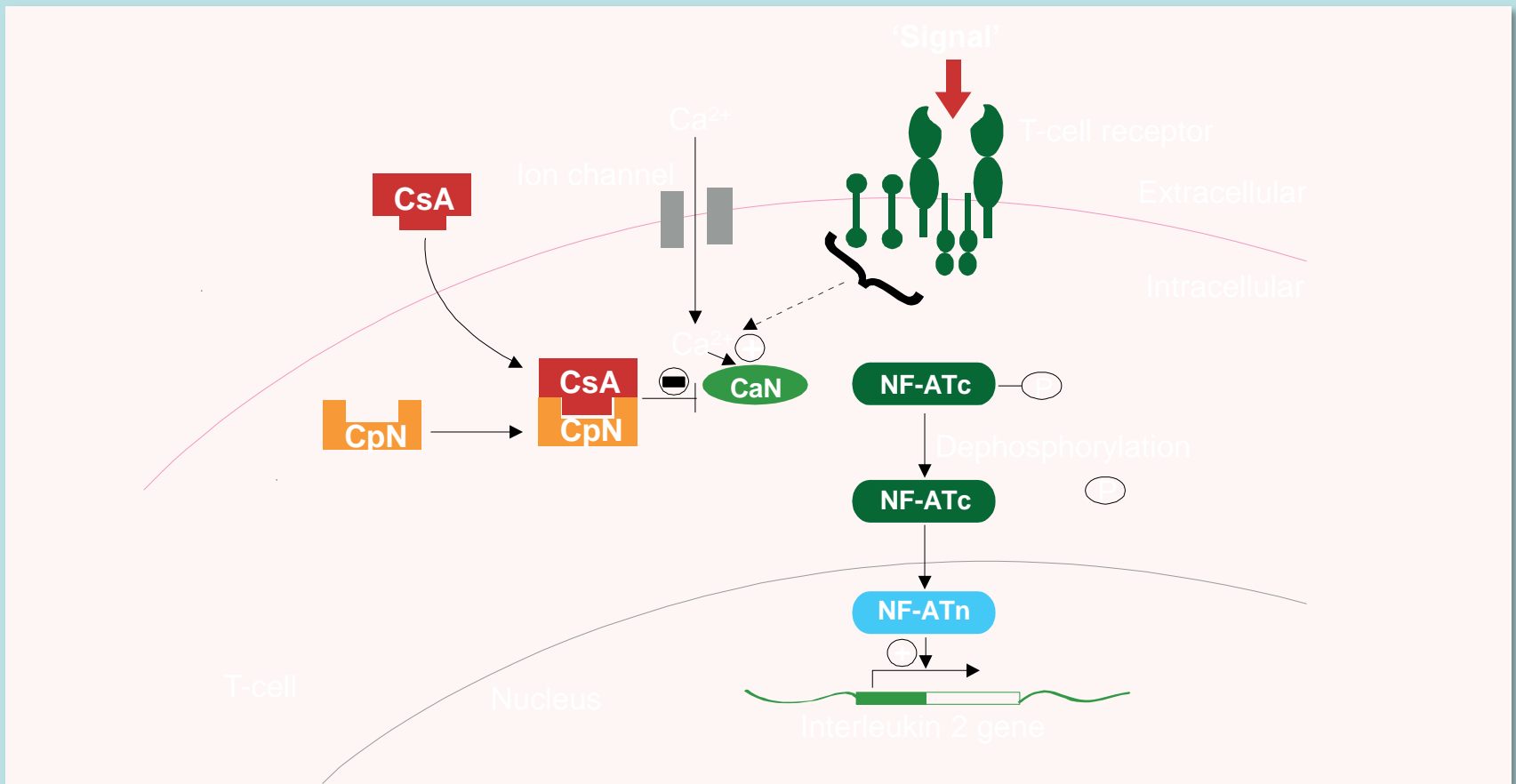
Κλινική αντιμετώπιση των ασθενών με ψωρίαση επαγόμενη από anti-TNF

- Η διακοπή του anti-TNF συνήθως οδηγεί σε υποχώρηση των βλαβών.
- Ασθενείς με σοβαρές βλάβες, ερυθροδερμική μορφή ψωρίασης, βλάβες που επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής ή δε γίνονται, κατά τα άλλα, ανεκτές, πρέπει να διακόψουν τον anti-TNF και να αντιμετωπιστούν επιθετικά από Δερματολόγο.
- Εάν η ψωρίαση καλύπτει λιγότερο από το 5% του συνολικού εμβαδού της επιφάνειας σώματος και ο ασθενής επιθυμεί να συνεχίσει τη θεραπεία με τον anti-TNF, μπορεί να χορηγηθεί τοπική θεραπεία (κορτικοστεροειδή, κερατολυτικά, ανάλογα βιταμίνης D).
- Η μεθοτρεξάτη και η φωτοθεραπεία (UV) είναι επίσης συχνά αποτελεσματικές.
- Στους ασθενείς με φλυκταινώδη ψωρίαση ή συμμετοχή άνω του 5% του εμβαδού επιφάνειας σώματος θα πρέπει να χορηγηθούν τοπικές θεραπείες μαζί με φωτοθεραπεία και συστηματική θεραπεία (μεθοτρεξάτη, ρετινοειδή, κυκλοσπορίνη).
- Η διακοπή της θεραπείας με anti-TNF ή η αλλαγή σε άλλον anti-TNF θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί καλά στις παραπάνω θεραπείες.

Πλήρης ύφεση της φλυκταινώδους
ψωρίασης στη λήψη κυκλοσπορίνης.

Η δράση της κυκλοσπορίνης στην
ψωρίαση.

Η κυκλοσπορίνη δρα αναστέλλοντας τη δράση της καλσινευρίνης (πρώτο βήμα ενεργοποίησης των Τ-κυττάρων)



Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την επαγόμενη από την IL-15 παραγωγή IL-17 από τα CD4⁺ T-κύτταρα

