

*Εξωδερματικές εκδηλώσεις σε ασθενή με ψωρίαση.
Αλλάζουμε θεραπεία;*

Ευαγγελία Καλλονιάτη

Επικουρική Επιμελήτρια Β'

Β' Δερματολογική Κλινική

Γ.Ν. Παπαγεωργίου, ΑΠΘ,

Θεσσαλονίκη

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

Ψωρίαση

Χρόνια, μη μεταδοτική φλεγμονώδης δερματοπάθεια, με εξάρσεις και υφέσεις που προσβάλλει το δέρμα, τα εξαρτήματα του δέρματος (π.χ. όνυχες), το βλεννογόνο (π.χ. γεννητικής περιοχής) και τις αρθρώσεις

- Οφείλεται στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων (εξωγενών ή ενδογενών) σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα με τελικό αποτέλεσμα τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων

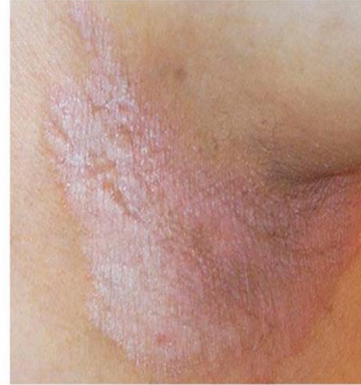
Ψωρίαση - Τύποι



ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ



ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑ ΨΩΡΙΑΣΗ



ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΨΩΡΙΑΣΗ



ΕΡΥΘΟΡΟΔΕΡΜΙΚΗ ΨΩΡΙΑΣΗ



ΣΤΑΓΟΝΟΕΙΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ

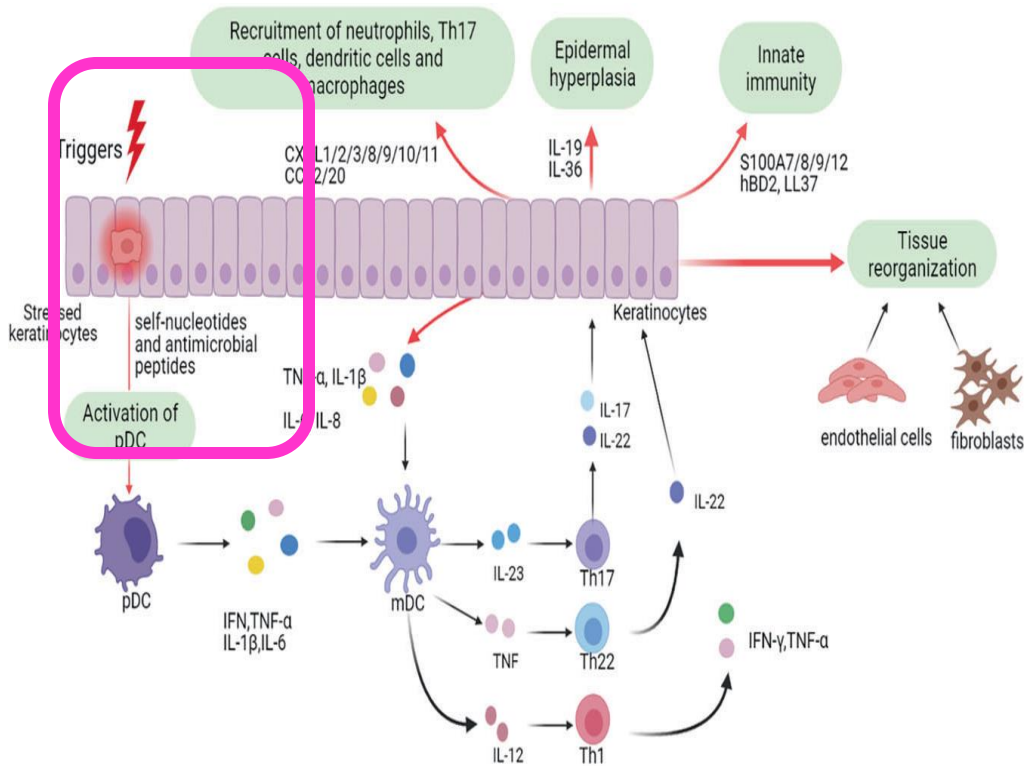


ΨΩΡΙΑΣΗ ΝΥΧΙΩΝ



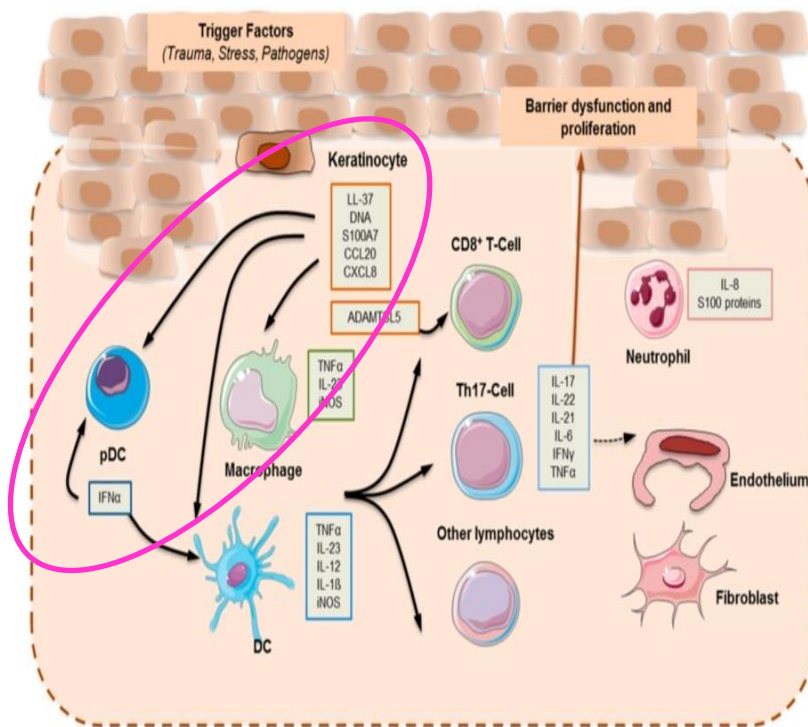
ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΙΘΡΙΤΙΔΑ

Αιτιοπαθογένεια Κοινής κατά Πλάκας Ψωρίασης



Σε **γενετικώς προδιατεθειμένα** άτομα επιδρά ένα **επίκτητο** (εξωγενές ή ενδογενές) ερέθισμα και πυροδοτεί την έναρξη μιας φλεγμονώδους διαδικασίας, τελικό προϊόν της οποίας είναι η εμφάνιση **ψωριασικής πλάκας**

Αιτιοπαθογένεια Κοινής κατά Πλάκας Ψωρίασης



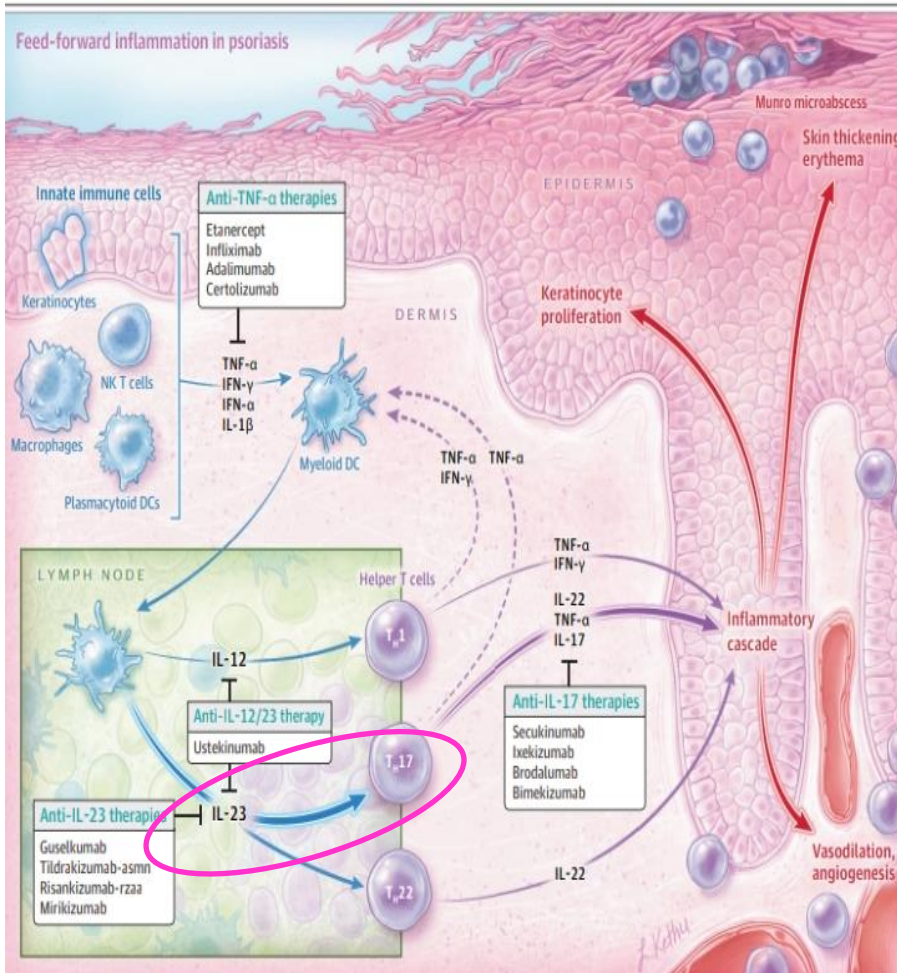
Έκθεση των **κερατινοκυττάρων** σε **μικροβιακό, μηχανικό** ή άλλο ερέθισμα οδηγεί σε:

- Απελευθέρωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs), όπως **cathelicidin (LL37)**, β-defensins, S100 πρωτεΐνες, από τα κερατινοκύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη
- Δημιουργία συμπλόκων με γενετικό υλικό από άλλα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη
- **Ενεργοποίηση των** αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (antigen-presenting cells; **APC**), όπως είναι τα μακροφάγα και τα δενδρικά κύτταρα (DC) του δέρματος

- **LL37-DNA σύμπλοκα** διεγείρουν τα pDC (**πλασμακυτοειδή DC**) → αυτά παράγουν **IFNα**

- LL37-RNA σύμπλοκα διεγείρουν τα mDC (μυελοειδή DC) → αυτά παράγουν **TNF-a, IL-12, IL-23**

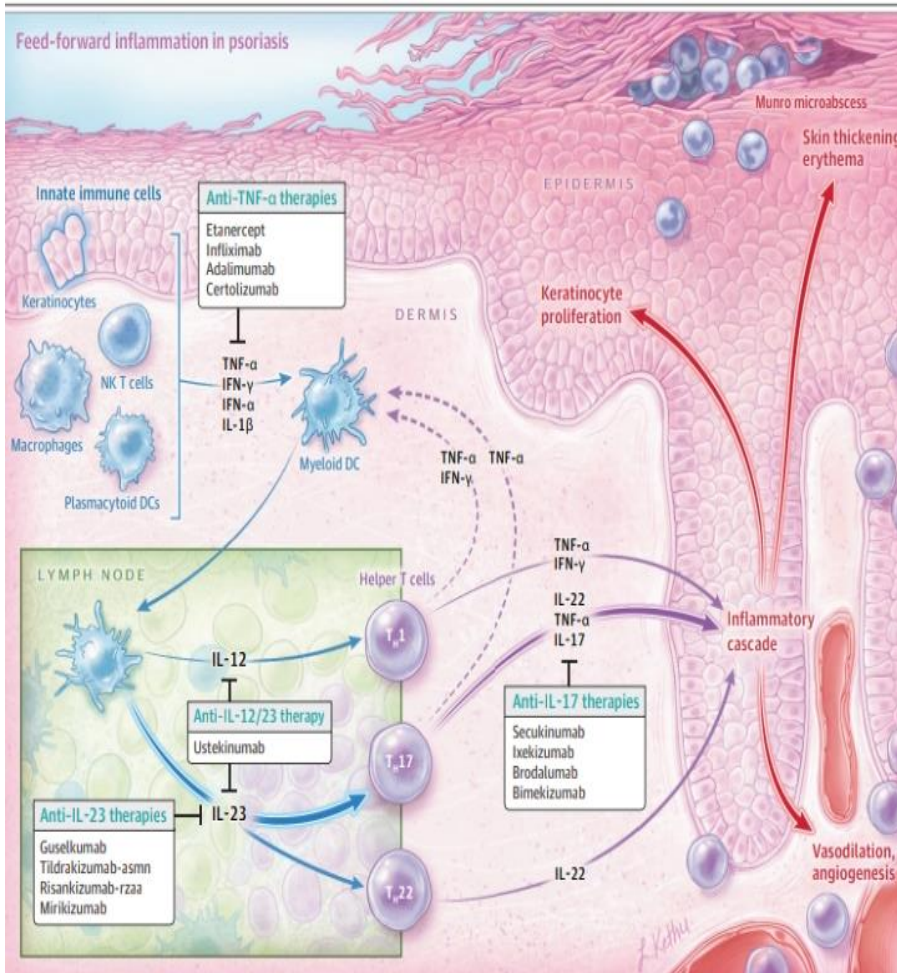
Αιτιοπαθογένεια Κοινής κατά Πλάκας Ψωρίασης



- Έκκριση IFN- α από πλασμακτοειδή δενδριτικά κύτταρα και ενεργοποίηση των μυελοειδών δενδριτικών κυττάρων
- Έκκριση **IL-12 & IL-23** από μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα
- IL-12 επάγει τη διαφοροποίηση των αδιαφοροποίητων TH0 σε TH1
- **IL-23** επάγει τον πολλαπλασιασμό των TH17 & TH22 κυττάρων

Ενεργοποίηση του άξονα IL23-Th17 κυττάρων

Αιτιοπαθογένεια Κοινής κατά Πλάκας Ψωρίασης



- Έκκριση IFN-γ & TNF-α από TH1
 - Έκκριση IL-22 από TH-22
 - Έκκριση IL-22, TNF-α, IL-17 από TH17
- ↓
- Συνεχή πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων
 - Αυξημένη έκφραση αγγειογενετικών παραγόντων & μορίων ενδοθηλιακής προσκόλλησης
 - Διήθηση από ανοσολογικά κύτταρα

Ψωρίαση - Συστηματική Φλεγμονώδης Νόσος

- ❖ Ψωριασικός ασθενής vs υγιής:
 - **Αυξημένα** επίπεδα προφλεγμονωδών **κυτταροκινών** στο περιφερικό αίμα :
TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A and IL-18

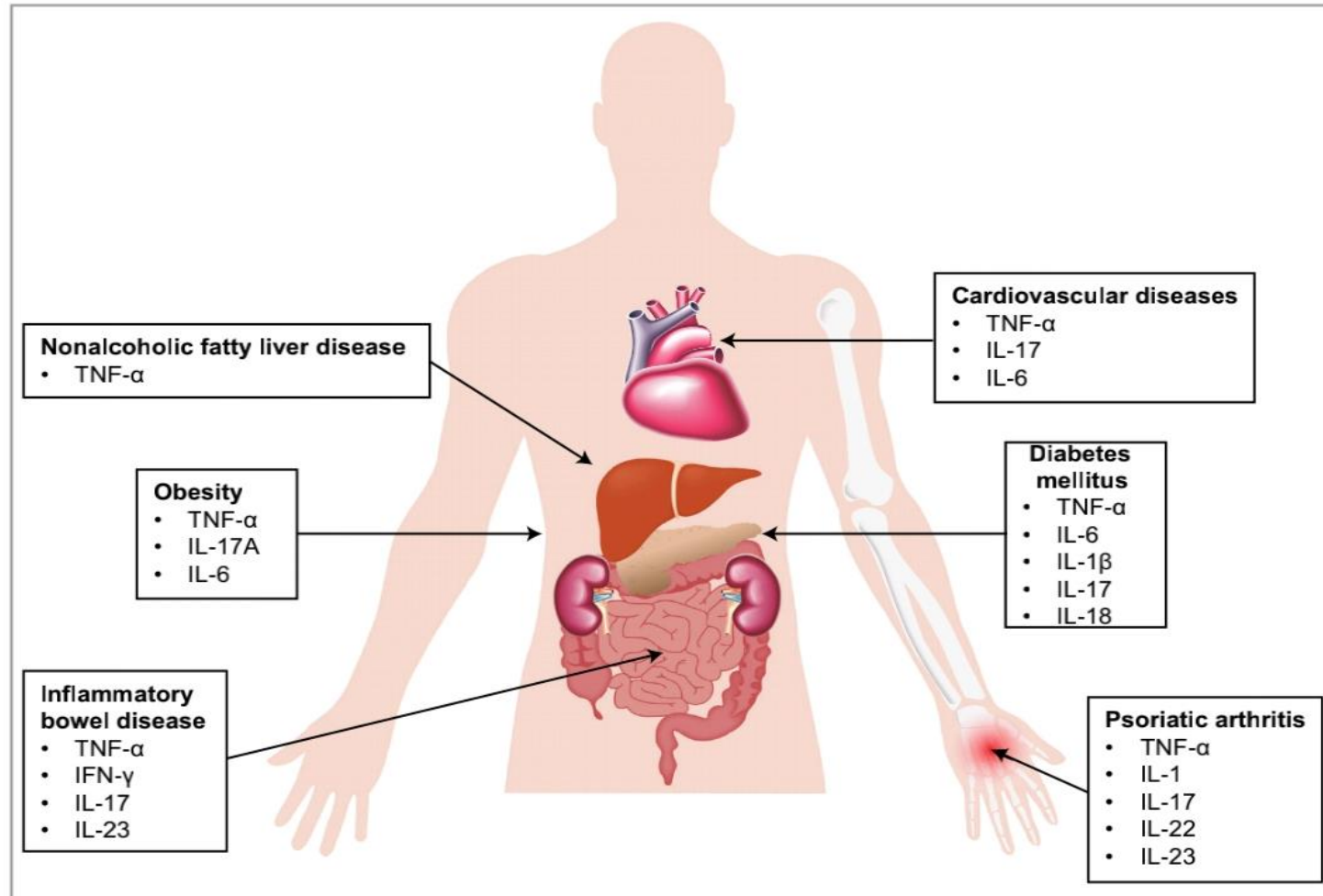
- ❖ Απεικονιστικά ευρήματα σε μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση:
 - **με PET/CT:**
 - Υποκλινική φλεγμονή στο ήπαρ, στις αρθρώσεις, στους τένοντες
 - Αυξημένη αρτηριακή φλεγμονή
 - **U/S μηριαίων αρτηριών:**
 - Υποκλινική αθηροσκλήρωση

- ❖ Αντίσταση στην ινσουλίνη

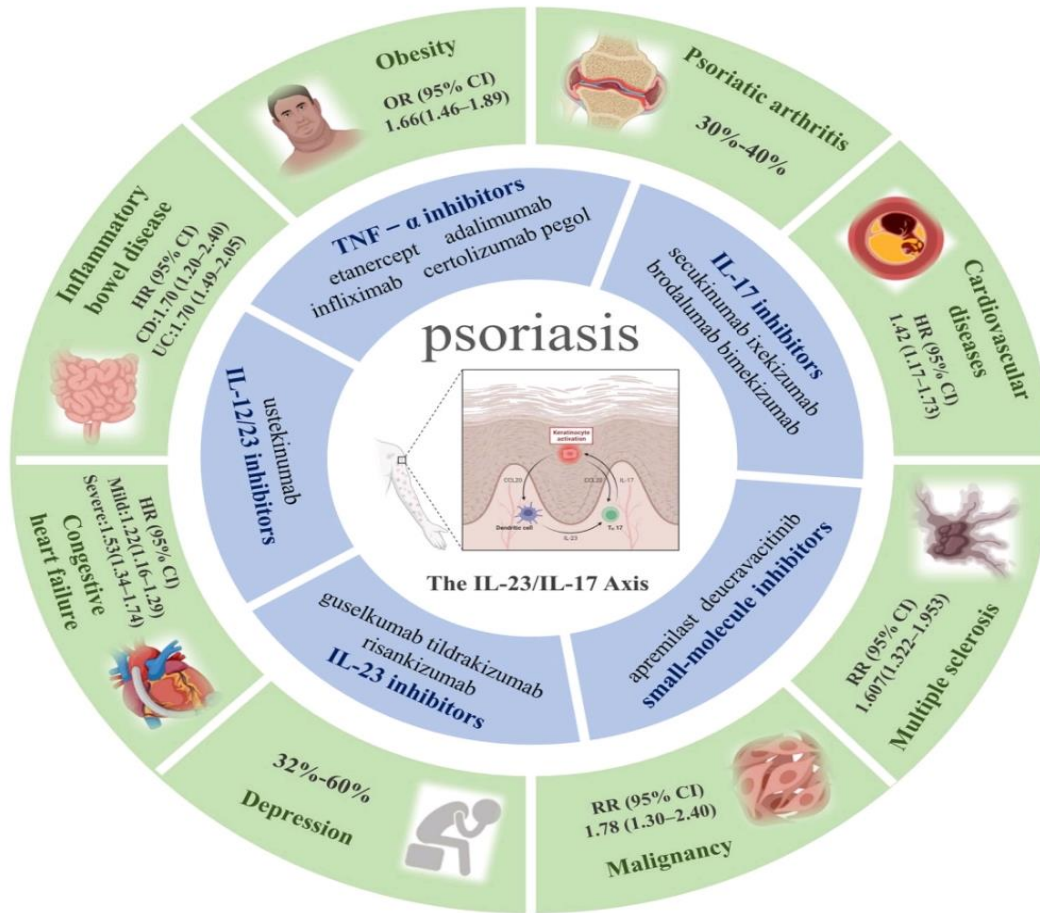
- ❖ Ήπια ψωρίαση:
 - Υποκλινική φλεγμονή στην αορτή

Ψωρίαση- Συννοσηρότητες

Κυκλοφορία φλεγμονωδών μορίων στη συστηματική κυκλοφορία και έπειτα στα ποικίλα όργανα



Ψωρίαση - Συννοσηρότητες



Ψωριασική αρθρίτιδα

- ❖ Μέχρι 30- 40% των ασθενών με ψωρίαση αναπτύσσουν ΨΑ
- ❖ Κατά μ.ο 10 χρόνια μετά

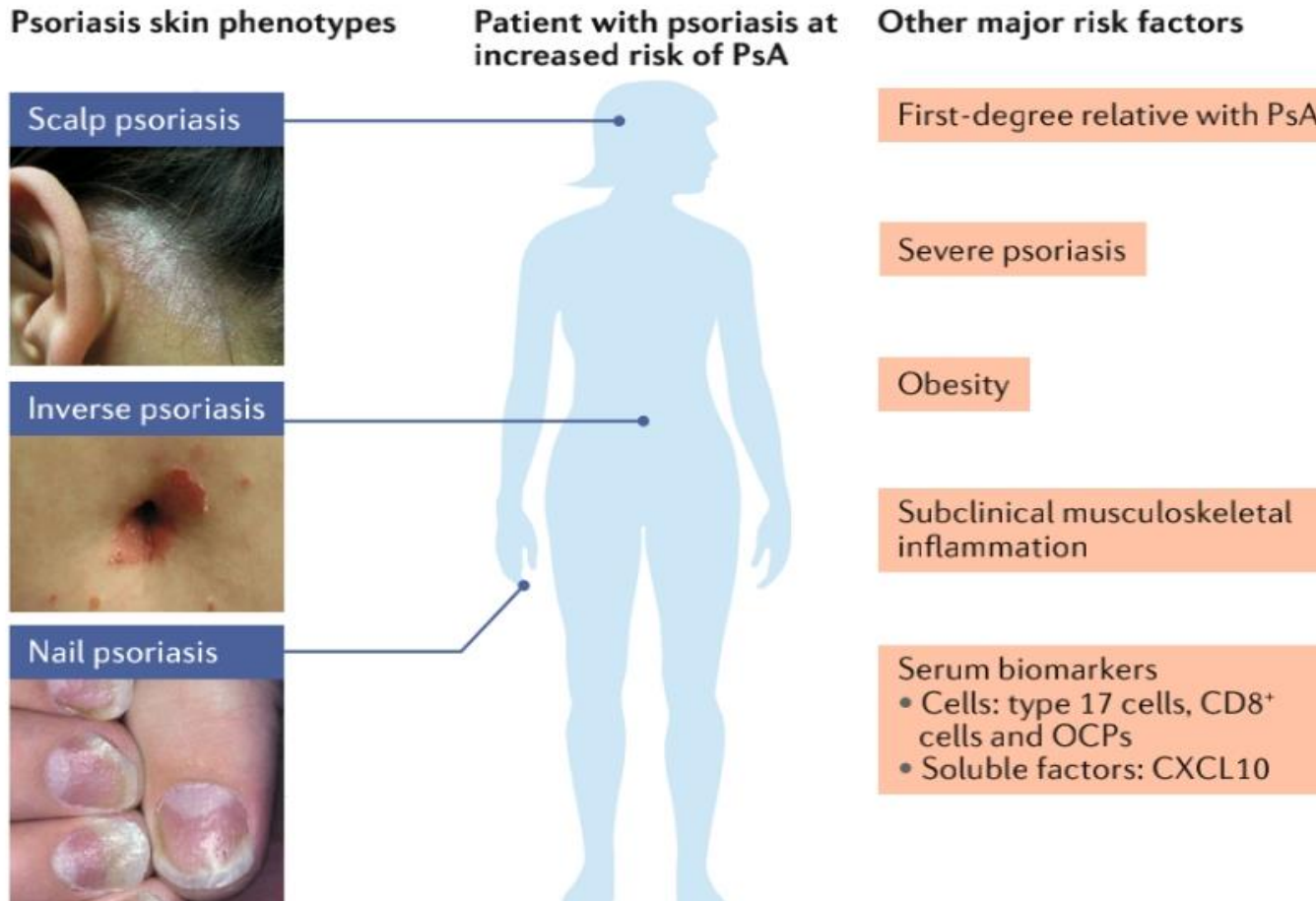


Κλινικοί Υπότυποι

Moll and Wright

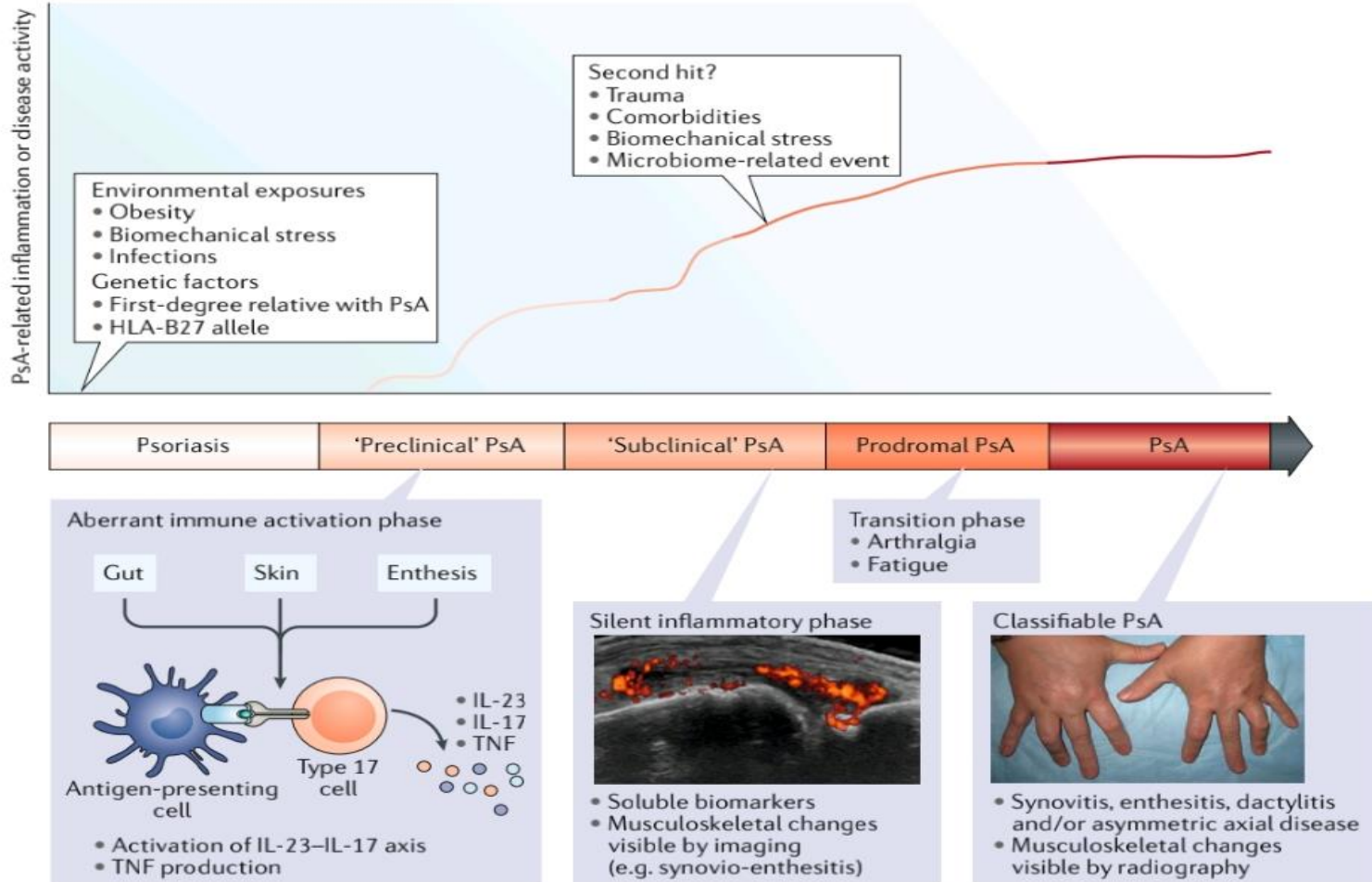
1. Ολιγοαρθρίτιδα ασύμμετρη
2. Πολυαρθρίτιδα συμμετρική
3. Ψωριασική Σπονδυλίτιδα-Ιερολαγονίτιδα
4. Ακρωτηριαστική (mutilans) αρθρίτιδα
5. Αρθρίτιδα άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων

Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ΨΑ σε ψωριασικό ασθενή



Scher JU, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Mar;15(3):153-166.

Από τη ψωρίαση στη ψωριασική αρθρίτιδα



Scher JU, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Mar;15(3):153-166.

Περίπτωση 1

- ❖ Άρρεν ασθενής 53 ετών με από διαιτίας εντοπισμένη ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική ονυχία και περιφερική αρθρίτιδα
 - ❖ Ατομικό ιστορικό: ήπια καταθλιπτική συνδρομή
 - ❖ Υπό θεραπεία με MTX 25mg/εβδομάδα από 1,5 έτους
 - ❖ PASI=0
 - ❖ Μη ανταπόκριση όσο αναφορά την περιφερική αρθρίτιδα, με δυσκαμψία τις πρωινές ώρες
- Αλλάζουμε θεραπεία;

2019 Update της Ευρωπαϊκής Ρευματολογικής Εταιρείας PsA



ΜΣΑΦ και εγχύσεις κορτικοστεροειδών, όπως χρειάζεται

Πολυαρθρίτιδα
• Ταχεία χρήση csDMARD: προτιμητέα η MTX σε ψωρίαση

Μόνο- ή ολιγο-αρθρίτιδα
• Σκέψη για csDMARD, σε κακούς προγνωστικούς παράγοντες (βλάβη σε δομές, αυξημένη CRP, συμμετοχή ονύχων)

Ενθεσίτιδα

Αξονική προσβολή

Μη ένδειξη για csDMARDs

Βιολογικοί Παράγοντες (αναστολείς TNF, αναστολείς IL-17, αναστολείς IL-12/23)
Προτιμητέοι οι αναστολείς IL-17 & IL-12/IL-23, σε σχετική δερματική συμμετοχή
Προτιμητέοι οι αναστολείς IL-17, σε αξονική προσβολή και σχετική δερματική συμμετοχή
- Σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα μη ανταποκρινόμενη σε έναν τουλάχιστον csDMARD, έναρξη bDMARD

Αναστολείς JAK σε αποτυχία βιολογικού παράγοντα ή αντένδειξη

Apremilast σε ήπια νόσο, όπου υπάρχει αντένδειξη για βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK

Αλλαγές όπου χρειάζεται, μεταξύ bDMARD (αναστολείς TNF, αναστολείς IL-17, αναστολείς IL-12/23), αναστολείς JAK, αναστολείς PDE4

Σκέψη για προσεκτική μείωση, σε παρατεταμένη ύφεση

Περίπτωση 1

- ❖ Άρρεν ασθενής 53 ετών με από διαιτίας εντοπισμένη ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική ονυχία και περιφερική αρθρίτιδα
 - ❖ Ατομικό ιστορικό: ήπια καταθλιπτική συνδρομή
 - ❖ Υπό θεραπεία με MTX 25mg/εβδομάδα από 1,5 έτους
 - ❖ PASI=0
 - ❖ Μη ανταπόκριση όσο αναφορά την περιφερική ολιγοαρθρίτιδα, με δυσκαμψία τις πρωινές ώρες
- Αλλάζουμε θεραπεία;

*Συνεργασία με ρευματολόγο
Αλλαγή σε Secukinumab*

Περίπτωση 2

- ❖ Γυναίκα ασθενής 55 ετών με ψωρίαση κατά πλάκας, υπό αγωγή με αντί **IL-17** (*secukinumab*) από διετίας και PASI = 10
- αναφέρει διαρροϊκές κενώσεις, τεινισμό, απώλεια ΣΒ 5kg από διμήνου
- αυξημένη καλπροτεκτίνη κοπράνων, ΤΚΕ (12mm/h), CRP (26mg/L)
- Κολονοσκόπηση: έλκη ειλεού, μη προσβολή παχέος εντέρου
- Διάγνωση: *Νόσος Crohn*
- Αλλάζουμε θεραπεία;

Ψωρίαση - ΙΦΝΕ



- ❖ Αυξημένη επίπτωση ΙΦΝΕ σε ψωριασικούς ασθενείς
- ❖ x 2.2 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για ανάπτυξη N. Crohn
- ❖ x 1.6 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για ελκώδη κολίτιδα

- ❖ Σημαντική γενετική προδιάθεση
- ❖ Παρόμοιοι ανοσολογικοί μηχανισμοί με συμμετοχή IL-17, IL-23 and TNF- α κυτταροκινών

- ❖ Διαταραχές μικροβιώματος, σημαντικό ρόλο στην ΙΦΝΕ
- ❖ Χαμηλά επίπεδα *Faecalibacterium prausnitzii* στα κόπρανα και στις 2 οντότητες
- Βακτήριο σημαντικό στη διατήρηση του εντερικού μικροβιώματος

Θεραπευτική Προσέγγιση

Target		Drug	CD	UC	Ps	PsA
TNF- α		Infliximab	EU/US ++	EU/US ++	EU/US +++	EU/US +++
		Adalimumab	EU/US ++	EU/US ++	EU/US ++	EU/US ++
		Golimumab	-	EU/US ++	-	EU/US +++
		Certolizumab	US ++	-	EU/US ++	EU/US ++
		Etanercept	-	-	EU/US +	EU/US +++
Anti-integrin	$\alpha 4\beta 7$	Vedolizumab	EU/US +	EU/US ++	-	-
	$\alpha 4\beta 1$	Natalizumab	US ++	-	-	-
IL-12/23	p40	Ustekinumab	EU/US ++	EU/US ++	EU/US +++	EU/US ++
	p19	Risankizumab	Phase 3	Phase 3	EU/US +++	Phase 3
	p19	Guselkumab	Phase 3	Phase 3	EU/US +++	EU/US +++
	p19	Tildrakizumab	-	-	EU/US ++	Phase 3
IL-17	IL-17A	Secukinumab	Rel CI	Rel CI	EU/US +++	EU/US ++
	IL-17A	Ixekizumab	Rel CI	Rel CI	EU/US +++	EU/US ++
	IL-17AR	Brodalumab	Rel CI	Rel CI	EU/US +++	-
CD80/ 86	CD80/ 86	Abatacept			-	EU/US ++
Small molecules						
JAK-STAT pathway	JAK1 & 3	Tofacitinib	-	EU/US ++	Phase 3	EU/US ++
Phosphodiesterase-4	PDE4	Apremilast	-	Phase 2	EU/US +	EU/US ++

Θεραπευτική Προσέγγιση

Target		Drug	CD	UC	Ps	PsA
JAK-STAT pathway	JAK-1	Upadacitinib	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 3
	JAK	TD-1473	Phase 2	Phase 3	-	-
	JAK-1	Filgotinib	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 3
	TYK2	BMS-986165	Phase 2	Phase 2	Phase 3	Phase 2
IL-17	IL-17A & IL-17F	Bimekizumab	Rel CI	Rel CI	Phase 3	Phase 3
	IL-17	Netakimab	Rel CI	Rel CI	Phase 3	Phase 3
IL-12/ IL-23	p40	Briakinumab	Phase 2 ^a	-	Phase 3*	-
	p19	Brazikumab	Phase 3	Phase 2	-	-
	p19	Mirikizumab	Phase 3	Phase 3	Phase 3	-
Anti-integrin	MadCam1	Ontamalimab	Phase 3	Phase 3	-	-
	α 4 integrin	AJM300	-	Phase 3	-	-
	β 7 integrin	Etrolizumab	Phase 3	Phase 3	-	-
Sphingosine 1 phosphate receptor	S1P1	Etrasimod	Phase 2	Phase 3	-	-
	S1P1 and S1P5	Ozanimod	Phase 3	Phase 3	-	-
IL-36	IL-36R	Spesolimab	Phase 2	Phase 3	Phase 3	-
Adenosine A3 receptor	Adenosine A3 receptor	Piclidenoson	-	-	Phase 3	-


Heidin CRI, et al.
Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach *J Intern Med* 2021;290:257-278

Περίπτωση 2

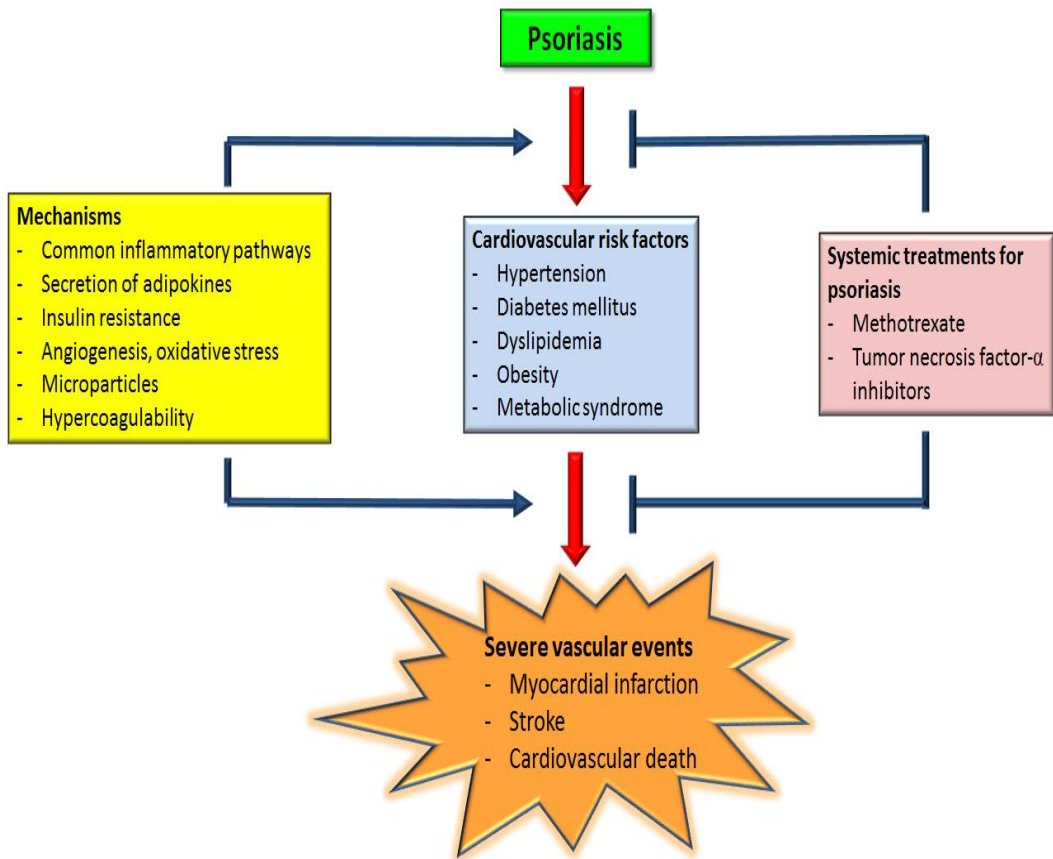
- ❖ Γυναίκα ασθενής 55 ετών με ψωρίαση κατά πλάκας, υπό αγωγή με αντί **IL-17** (*secukinumab*) από διαιτίας και PASI =10
- Διαγιγνώσκεται με *Νόσο Crohn*
- Αλλάζουμε θεραπεία;

- Διακοπή του παράγοντα έναντι **IL-17**
 - Σύνδεση με επαγωγή ή επιδείνωση της ΙΦΝΕ
- Έναρξη παράγοντα έναντι της IL-12/IL-23, Ustekinumab
- Κλινική βελτίωση

Ψωρίαση – Καρδιαγγειακή νόσος

- ❖ Συσχέτιση ψωρίασης και αυξημένου κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα
 - Έμφραγμα μυοκαρδίου
 - ΑΕΕ
 - Καρδιαγγειακή θνητότητα
- Συσχέτιση αυξημένου PASI και  καρδιαγγειακού κινδύνου

Ψωρίαση – Καρδιαγγειακή νόσος



- Αυξημένος αριθμός Th1 και Th17 λεμφοκυττάρων τόσο σε ψωριασικές πλάκες, όσο και αγγειακές βλάβες αθηροσκλήρωσης
- Αυξημένη αγγειογένεση (VEGF)
- Αυξημένη ομοκυστεΐνη ορού σε ψωριασικούς ασθενείς → Οξειδωτικό stress → αθηροσκλήρωση
- Αυξημένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και συσσώρευση σε ψωριασικούς ασθενείς → Υπερπηκτικότητα
- Συστηματική φλεγμονή οδηγεί σε φλεγμονή του λιπώδους ιστού και απελευθέρωση προφλεγμονωδών αδιποκινών (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη), με αποτέλεσμα καρδιαγγειακές συννοσηρότητες

Ψωρίαση & Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

❖ Υπέρταση

❖ ΣΔ2

- Αντίσταση στην ινσουλίνη

❖ Δυσλιπιδαιμία

- Αυξημένα τριγλυκερίδια, χοληστερίνη, LDL

- Μειωμένη HDL

❖ Κεντρικού τύπου παχυσαρκία

- Συσχέτιση βαρύτητας της νόσου και BMI

❖ Καπνίσματος

- Αυξημένη κυκλοφορία Th-17 στο περιφερικό αίμα καπνιστών

❖ Κατανάλωσης αλκοόλ

Ψωρίαση – Καρδιαγγειακή νόσος

- 1^{ης} γραμμής: **αναστολείς TNF-α**
- 2^{ης} γραμμής: **αναστολείς IL-17, αναστολείς IL-23, Apremilast**
- 3^{ης} γραμμής: **ustekinumab**

Comparative Study

Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-α inhibitors versus methotrexate

Jashin J Wu et al. J Am Acad Dermatol. 2017 Jan.



Σύγκριση του μείζονα καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν **αναστολείς TNF-α** (n = 9148) σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν **μεθοτρεξάτη** (n = 8581): Χρήστες TNF-α αναστολέων είχαν μειωμένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων vs αυτούς που έλαβαν MTX (1.45% vs 4.09%)

Comparative Study

Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data

Bruce Strober et al. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar.



Χαμηλή επίπτωση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με **ixekizumab** για διάστημα 60 εβδομάδων, ποσοσοστά παρόμοια με etanercept

Clinical Trial

Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2)

Jeffrey Crowley et al. J Am Acad Dermatol. 2017 Aug.



Μία 156-εβδομάδων μελέτη ασφάλειας για την **apremilast** σε ασθενείς με ψωρίαση, έδειξε χαμηλή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (0.5/100 patient-years)

Περίπτωση 3

- ❖ Ασθενής 70 ετών με ψωρίαση & ψωριασική αρθρίτιδα
- ❖ Προ έτους έμφραγμα μυοκαρδίου
- Υπό αγωγή με adalimumab (anti- TNF-a)
- Σε καρδιολογική εκτίμηση, λόγω συμπτωμάτων αριστερής ΚΑ
- Κλάσμα εξώθησης: EF= 45%
- Αλλάζουμε Θεραπεία;

Ψωρίαση & Καρδιακή Ανεπάρκεια

Clinical Trial

Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3)

Andrew Blauvelt et al. J Am Acad Dermatol. 2017 Nov.

Σε μια μελέτη φάσης III, με αριθμό ασθενών (n=1346) υπό **ixekizumab**, κανένα συμβάν ΚΑ

Comparative Study

Comparison of the risk of heart failure in psoriasis patients using anti-TNF α inhibitors and ustekinumab

Ju Hee Han et al. ESC Heart Fail. 2022 Apr.

ustekinumab vs anti-TNF α
χαμηλότερος κίνδυνος για ανάπτυξη ΚΑ

- Ustekinumab, apremilast, αναστολείς IL-17 & IL-23
- Μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη & ασιτρετίνη



➤ Χρήση με ασφάλεια σε ασθενείς με Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

Ψωρίαση & Καρδιακή ανεπάρκεια

❖ Αναστολείς TNF-a

Συστάσεις Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας:

- ❖ Αναστολείς του TNF-a **πρέπει να αποφεύγονται** σε ασθενείς:
 - με ΚΑ βαθμού III & IV
 - ΚΕ < 50 %

- ❖ Σε ΚΑ βαθμού I & II:
 - Στενή Κ/Δ εκτίμηση
 - U/S πριν την έναρξη θεραπείας

- ❖ Διακοπή του αντί TNF-a σε μη προηγηθείσα ΚΑ ανεξαρτήτως βαθμού

Περίπτωση 3

- ❖ Ασθενής 70 ετών με ψωρίαση & ψωριασική αρθρίτιδα
- ❖ Προ έτους έμφραγμα μυοκαρδίου
- Υπό αγωγή με adalimumab (αντί- TNF-a)
- Σε καρδιολογική εκτίμηση, λόγω συμπτωμάτων αριστερής ΚΑ
- Κλάσμα εξώθησης: EF= 45%
- Αλλάζουμε Θεραπεία;

*Διακοπή adalimumab
Αλλαγή σε ixekizumab*

Περίπτωση 4

- ❖ Γυναίκα ασθενής, 58 ετών, με εντοπισμένη ψωρίαση παλαμών πελμάτων, και βελτίωση κλινικής εικόνας μετά από θεραπεία 6 μηνών με Acitretin
- ❖ Στον τυπικό ε/ε: μείωση HDL, αύξηση LDL, αύξηση ηπατικών παραμέτρων (SGOT & SGPT x2)
- ❖ Παραπομπή για U/S ήπατος: λιπώδες ήπαρ
- Αλλάζουμε θεραπεία;



Ψωρίαση – Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis

Paolo Gisondi et al. J Hepatol. 2009 Oct.

130 με ψωρίαση vs 260 υγιείς
Προσαρμοσμένοι σε ηλικία,
φύλο και BMI, U/S

- Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα πιο συχνή σε ασθενείς με ψωρίαση, συγκριτικά με υγιείς (47% vs 28%)
- Υψηλότερο PASI σε ασθενείς με ψωρίαση και λιπώδες ήπαρ συγκριτικά με ασθενείς με μόνο ψωρίαση

Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study

Ella A M van der Voort et al. Acta Derm Venereol. 2016 Feb.

1535 άτομα ηλικίας > 65 ετών
(4.7% με ψωρίαση), U/S &
ελαστογραφία

- Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (44.3%) σε ψωριασικούς ασθενείς vs υγιείς (34%)
- Προχωρημένη ίνωση σε 8.1% των ψωριασικών vs 3.6% των υγιών

Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis

P Gisondi et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Feb.

124 με ψωρίαση, 79 ομάδα
ελέγχου, U/S

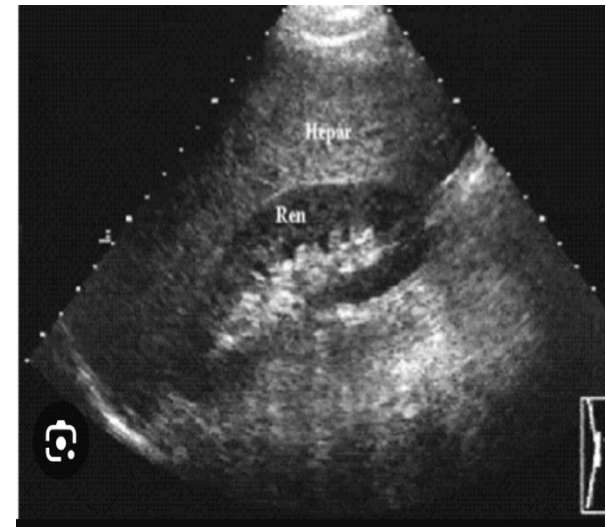
- Επίπτωση μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας 44% σε ψωριασικούς ασθενείς vs 26% σε ομάδα ελέγχου
- NAFDL Fibrosis Score υψηλότερο σε ψωριασικούς ασθενείς

Ψωρίαση – Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

- ❖ Η **ψωρίαση**, παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη **μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας**, ανεξαρτήτως μεταβολικού συνδρόμου
 - σε ασθενείς άνω των 55 ετών
 - με 70 % υψηλότερο κίνδυνο vs υγιή πληθυσμό

Screening για μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

- ❖ Σε όλους τους ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση
- ❖ Ειδικά σε παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο
- ❖ Έλεγχος ηπατικής βιοχημείας
- ❖ **Απεικονιστικός έλεγχος επιλογής: U/S**
ακόμα και σε φυσιολογική ηπατική βιοχημεία
- ❖ Παραπομπή σε ηπατολόγο:
 - Αύξηση τρανσαμινασών x 2
 - Υπερηχογραφικά ευρήματα



Φάρμακα & Ηπατοπάθεια

Θεραπεία	Μηχανισμός δράσης	ΑΕ στη ψωρίαση
Ασιτρετίνη	Ρετινοειδές	Υπερλιπιδαιμία, Υπερτρανσαμιναιμία (σε 25% των περιπτώσεων)
Κυκλοσπορίνη	Αναστολέας καλσινευρίνης	Υπερλιπιδαιμία, Υπερτρανσαμιναιμία (σε 7% των περιπτώσεων)
Μεθοτρεξάτη	Αναστολέας φολικού οξέος	Ηπατική ίνωση, λιπώδες ήπαρ, Ηπατοπάθεια

- ❖ **Αναστολείς TNF-α** και περιπτώσεις **αυτοάνοσης ηπατίτιδας**
 - Αποφυγή σε μέτρια/σοβαρή μη αλκοολική ηπατοπάθεια
- ❖ **Αναστολείς IL-17**, βελτιώνουν τη βλάβη επαγόμενη από τη φλεγμονή στο λιπώδες ήπαρ
- ❖ **Apremilast**, ασφαλής σε ηπατική νόσο
 - Μείωση μεταβολικών παραμέτρων, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρτασης και αναστολή της συσσώρευσης των λιπιδίων στο ήπαρ, μέσω ρύθμισης μεταβολισμού λιπιδίων

Περίπτωση 4

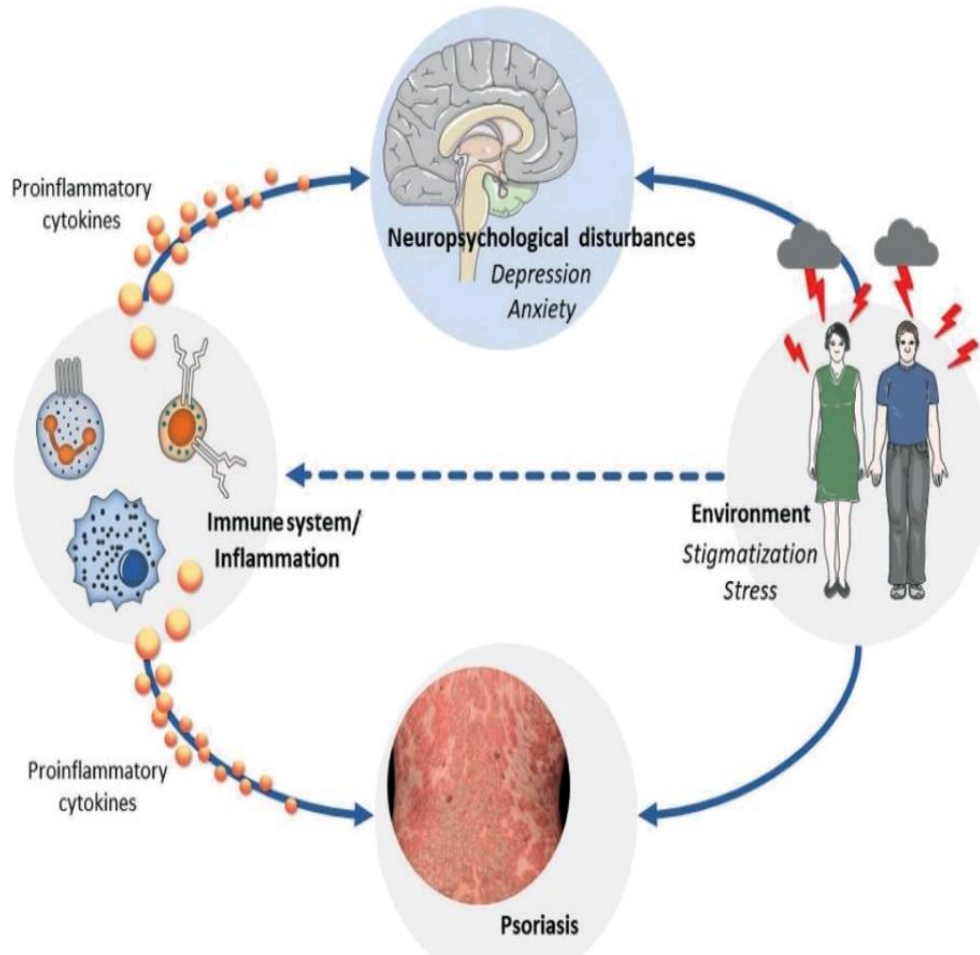
- ❖ Γυναίκα ασθενής, 58 ετών, με εντοπισμένη ψωρίαση παλαμών πελμάτων, και βελτίωση κλινικής εικόνας μετά από θεραπεία 6 μηνών με Acitretin
- ❖ Στον τυπικό ε/ε: μείωση HDL, αύξηση LDL, αύξηση ηπατικών παραμέτρων (SGOT & SGPT x2)
- ❖ Παραπομπή για U/S ήπατος: λιπώδες ήπαρ
- Αλλάζουμε θεραπεία;

- Παραπομπή σε ηπατολόγο
- Διερεύνηση διαταραχής ηπατικής βιοχημείας, διάγνωση: μη αλκοολική ηπατίτιδα
- *Διακοπή Acitretin*
- *Έναρξη Apremilast*

Περίπτωση 5

- ❖ Ασθενής με ψωρίαση κατά πλάκας υπό Brodalumab (anti-IL-17) και PASI=0
- Διαγιγνώσκεται με βαριά καταθλιπτική συνδρομή και αυξημένο αυτοκτονικό ιδεασμό
- Αλλάζουμε θεραπεία;

Ψωρίαση & Κατάθλιψη



- ❖ Καταθλιπτική συμπτωματολογία, λόγω της κλινικής εικόνας και τον πιθανό στιγματισμό
- ❖ Επαγωγή και **διατήρηση** της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας λόγω της αυξημένης φλεγμονώδους απάντησης

Ψωρίαση & Κατάθλιψη

❖ Αναστολείς TNF-α

Randomized Controlled Trial

Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial

Stephen Tyring et al. Lancet. 2006.



- Βελτίωση συμπτωμάτων κατάθλιψης μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με **Etanercept** (HADS-Depression Score)

Clinical Trial

The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial

Alan Menter et al. J Am Acad Dermatol. 2010 May.

- Σημαντική βελτίωση και με θεραπεία με **Adalimumab**

❖ Αναστολείς IL-12/ IL-23

Clinical Trial

Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial

Richard G Langley et al. J Am Acad Dermatol. 2010 Sep.



- Σε μελέτη φάσης III (n = 1230), λήψη **ustekinumab** βελτίωση του HADS-Depression Score σε ψωριασικούς ασθενείς

Ψωρίαση & Κατάθλιψη

❖ Αναστολείς IL-23: Θεραπεία 1^{ης} επιλογής

Clinical Trial

Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis: The UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Randomized Clinical Trials

Matthias Augustin et al. JAMA Dermatol. 2020.

- **Risankizumab** (n = 997) vs **ustekinumab** σημαντική μείωση του άγχους (Άγχος: 69.1% vs 57.1%, p = 0.004; Κατάθλιψη: 71.1% vs 60.4%, p = 0.01)

❖ Αναστολείς IL-17 (secukinumab)

Clinical Trial

Secukinumab Improves Patient Perception of Anxiety and Depression in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: A Post hoc Analysis of the SUPREME Study

Marina Talamonti et al. Acta Derm Venereol. 2021.

- Βελτίωση των συμπτωμάτων άγχους σε μελέτη φάσης III (n = 434), μετά από 48 εβδομάδες θεραπεία με **secukinumab**, επιβεβαιωμένο με HADS-Score

Brodalumab & κατάθλιψη

Review > Cutis. 2019 Dec;104(6):361-365.

Depression and suicidality in psoriasis and clinical studies of brodalumab: a narrative review

John Koo¹, Roger S Ho², Quinn Thibodeaux³

Review > Expert Opin Drug Saf. 2016 Dec;15(12):1653-1659.

doi: 10.1080/14740338.2016.1228872. Epub 2016 Aug 31.

No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents

Andrea Chiricozzi¹, Marco Romanelli¹, Rosita Saraceno², Tiago Torres³

Η ασφάλεια του **brodalumab** στην κατάθλιψη παραμένει αμφισβητούμενη

➤ Αυξημένος αριθμός αυτοκτονικού ιδεασμού

VS

➤ Μη αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτοκτονικής συμπεριφοράς και λήψης brodalumab

Προσοχή της λήψης brodalumab σε ασθενείς με ψυχιατρικές συννοσηρότητες

Περίπτωση 5

- ❖ Ασθενής με ψωρίαση κατά πλάκας υπό Brodalumab (anti-IL-17) και PASI=6
- Διαγιγνώσκεται με βαριά καταθλιπτική συνδρομή και αυξημένο αυτοκτονικό ιδεασμό
- Αλλάζουμε θεραπεία;

- *Διακοπή Brodalumab*
- *Αλλαγή σε Secukinumab*

Ψωρίαση & Νεφρική νόσος

- ❖ « Ψωριασική Νεφροπάθεια »
- ❖ Ψωρίαση ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, ανεξαρτήτως:
 - ηλικίας, φύλου, ΣΔ2, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας
- ❖ Σε σοβαρή ψωρίαση:
 - x2 κίνδυνος για ΧΝΑ
 - x3 κίνδυνος για τελικού σταδίου νεφρική νόσο
- Στενός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, σε βαριά ψωρίαση
 - Ουρία, κρεατινίνη, γενική ούρων (μικροαλβουμινουρία) σε BSA >3%
- Αντιστάθμιση κινδύνου - οφέλους στη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων(π.χ. κυκλοσπορίνη)

Συμπεράσματα

- Ψωρίαση αποτελεί συστηματική, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νόσος
- Αυξημένος κίνδυνος για συννοσηρότητες: ΨΑ, Καρδιαγγειακή νόσος, Μεταβολικό σύνδρομο, ΙΦΝΕ, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ψυχιατρικές συννοσηρότητες, νεφρική νόσος
- Αναστολείς *IL-17* συνδέονται με εμφάνιση ή υποτροπή ΙΦΝΕ
- **Απρεμιλάστη**: απώλεια ΣΒ, ευεργετικές μεταβολικές δράσεις
- Προσοχή στους αναστολείς του *TNF-α* σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, πολλαπλή σκλήρυνση
- **Ολιστική θεραπευτική προσέγγιση ψωριασικού ασθενούς, ανάλογα με τις συννοσηρότητες**
- **Συνεργασία των ειδικοτήτων**

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας

