

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, núm. 1 • gener - febrer 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Psoriasi induïda per medicaments
- Comunicacions sobre riscos de medicaments notificades per l'AEMPS

Psoriasi induïda per medicaments ■

La psoriasi és una malaltia inflamatòria crònica de la pell, sovint benigna i d'intensitat lleu o moderada, que es caracteritza per una renovació accelerada de les cèl·lules basals de l'epidermis, amb una superproducció i acumulació de queratinòcits. La seva evolució natural és poc previsible en un mateix pacient, però sovint es caracteritza per lesions més o menys esteses que de vegades persisteixen durant anys, amb recaigudes i remissions. Freqüentment afecta la qualitat de vida dels pacients. La **psoriasi en plaques** n'és la forma clínica més freqüent (el 80% dels casos), mentre que la psoriasi pustulosa generalitzada i la psoriasi eritrodèrmica en són formes més rares i, alhora, greus. En un 30% dels pacients la psoriasi s'associa a una afectació articular, en forma d'una artritis inflamatòria.¹

La psoriasi **no té una causa coneguda**. S'han suggerit diverses hipòtesis, sobretot genètiques, immunològiques, infeccioses, psicològiques i ambientals. En un 40% dels pacients amb psoriasi es troben antecedents familiars. Els gens que tenen un paper en la regulació del sistema immunitari semblen estar-hi implicats. La inflamació crònica cutània i la proliferació dels queratinòcits sota l'efecte de citocines estarien relacionades amb una disfunció del sistema immunitari.¹ S'ha suggerit que alguns dels factors que podrien desencadenar o agreujar una psoriasi serien: infeccions (sobretot estreptocòcciques o pel VIH), traumatismes locals, can-

vis hormonal (gestació), un xoc emocional i alguns medicaments.

En l'aparició o l'exacerbació d'una psoriasi hi ha implicats diversos fàrmacs.² Els mecanismes pels quals els fàrmacs poden causar una psoriasi són poc coneguts. S'ha observat que un gran nombre dels medicaments implicats interfereixen en el sistema immunitari. Alguns tenen efectes paradoxals en l'exacerbació de la psoriasi per a la qual són prescrits o causen psoriasi quan s'utilitzen en una altra indicació. La causa farmacològica d'una psoriasi o del seu agreujament pot ser difícil d'identificar perquè el temps entre l'inici del tractament i l'aparició del quadre és variable i pot ser llarg i, de vegades, la psoriasi pot persistir malgrat se'n suspengui el tractament. La retirada del medicament causant de la malaltia acostuma a anar seguit d'una millora o, fins i tot, de la desaparició dels símptomes. Quan el medicament causant no se suspèn, els tractaments de la psoriasi solen ser poc o gens eficaços. Tot seguit es descriuen alguns grups de fàrmacs que s'han associat al risc de psoriasi.

■ Hipotensors: blocadors β -adrenèrgics, IECA, ARA II

Els **blocadors β -adrenèrgics** poden causar o, sobretot, agreujar una psoriasi, sigui quina en sigui la via d'administració, inclosa la via ocular.³ Se n'han descrit formes pustuloses palmoplantars i eritrodèrmiques. El temps d'aparició de la malaltia de vegades és llarg (fins a 12 mesos després de l'inici del tractament). No se'n coneix l'etiopatogènia, però s'han proposat

algunes hipòtesis, com una reacció d'hipersensibilitat retardada, una alteració de la transformació dels limfòcits i una disminució dels nivells de monofosfat d'adenosina cíclic (AMPC) intraepidèrmic amb l'augment consegüent de la proliferació de cèl·lules epidèrmiques.⁴

Els **inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA)** també s'han relacionat amb casos d'inducció o d'exacerbació de psoriasi, després de 6 setmanes de mitjana des de l'inici del tractament. Una anàlisi de les 100 notificacions espontànies de psoriasi associada a IECA incloses a la base de dades de farmacovigilància a França entre 1985 i 2018, i de 21 casos publicats, mostra que el risc de psoriasi és un efecte de classe, el temps d'inici és de menys d'un any i, en la majoria dels casos, les lesions es resolen en retirar el fàrmac.⁵

Els **antagonistes dels receptors de l'angiotensina (ARA II)** també poden induir o exacerbar una psoriasi. Dels 115 casos notificats a França entre 1995 i 2005 d'efectes adversos per ARA II, un 15% eren de psoriasi.¹ Fins al desembre de 2018, 100 notificacions de psoriasi registrades a la base de dades de farmacovigilància s'han associat a ARA II. Les lesions acostumen a aparèixer durant el primer any d'exposició i es resolen en retirar el fàrmac.⁶

S'han descrit alguns casos de reaccions cutànies psoriasiformes en pacients tractats amb blocadors dels canals de calci.⁷

■ Liti

El **liti**, un estabilitzant de l'humor emprat en el trastorn bipolar, pot causar –o sobretot exacerbar– una psoriasi després de mesos de tractament. Pot cursar en forma de psoriasi en plaques, pustulosa, eritrodèrmica, o d'artritis psoriàsica i, recentment, també se n'ha descrit algun cas de lineal.⁸ Quan es continua el tractament, la psoriasi no respon als tractaments habituals mentre que, si es retira, les lesions es resolen completament o retornen al seu estat inicial en uns 6 mesos. Poden reaparèixer en reintroduir el liti.

En un estudi de casos i controls realitzat a partir d'una base de dades de prescripció d'atenció primària del Regne Unit, l'ús de liti a llarg termini es va associar a un augment del risc de psoriasi incident (OR=1,68; IC95% 1,18-2,39), en comparació amb el del grup de control.⁹

■ Antiinfecciosos: antipalúdics, terbinafina, interferons

Els antipalúdics, com la **cloroquina**, s'han associat rarament a inducció o agreujament de psoriasi, en alguns casos pustulosa o eritrodèrmica. El període d'aparició varia d'entre setmanes a alguns mesos

des de l'inici del tractament, amb resolució de les lesions en retirar el fàrmac. També s'ha descrit un cas de psoriasi invertida (afecta zones intertriginoses, plecs de flexió, palmell de les mans, planta dels peus i engonals) en una pacient amb artritis reumatoide tractada amb hidroxicloroquina.¹⁰

Els **interferons**, emprats sobretot com a antivírics, s'associen a efectes adversos cutanis freqüents, entre els quals s'inclou la psoriasi.^{2,11} També s'han notificat casos d'artritis psoriàsica.

Els antifúngics, com **terbinafina** o **itraconazole**, s'han associat a casos d'inducció o d'agreujament de psoriasi, sobretot pustulosa, que s'han resolt amb la retirada del fàrmac.¹²

S'han descrit alguns casos de psoriasi en pacients tractats amb tetraciclines.¹³

■ Anti-TNF- α

Els **anti-TNF- α** (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o golimumab) són immunosupressors emprats, entre d'altres, per al tractament de la psoriasi. En pacients tractats per a altres situacions, es poden associar paradoxalment a un primer brot de psoriasi –en concret pustulós–, que inclou l'afectació palmoplantar i que pot motivar l'ingrés a l'hospital. També poden causar artritis psoriàsica. El temps d'aparició del quadre pot variar, però acostuma a produir-se durant el primer any de tractament i millora amb la retirada del fàrmac.¹⁴

La notificació d'alguns casos de psoriasi en pacients tractats amb anti-TNF- α va permetre detectar aquest efecte advers. Un recull dels efectes adversos dels anti-TNF- α notificats a l'Administració Americana d'Aliments i Fàrmacs (FDA) el 2009 va identificar 69 primers brots de psoriasi, 17 dels quals eren de psoriasi pustulosa i 15 de palmoplantar, en pacients tractats amb un anti-TNF- α per una afectació diferent a la psoriasi o una artritis psoriàsica. D'aquests casos, 2 eren infants i 12 van requerir ingrés.¹⁵

En un estudi de cohorts a partir d'una base de dades d'assegurança mèdica coreana es van comparar 7.491 pacients sense antecedent de psoriasi tractats amb adalimumab, etanercept o infliximab per una espondilitis anquilosant, amb el mateix nombre de pacients tractats pel mateix trastorn amb un immunosupressor no biològic.¹⁶ Un 1,8% dels pacients tractats amb un anti-TNF- α van presentar un primer brot de psoriasi o una psoriasi pustulosa palmoplantar, en comparació amb un 1,1% dels pacients de l'altre grup. Després d'ajustar per diversos factors de confusió –per exemple, la presa d'altres medicaments que en podrien ser la causa–, en els pacients tractats amb un anti-TNF- α el risc d'aparició de psoriasi era gairebé 2 vegades més alt i el risc de psoriasi pustulosa palmoplantar de prop 9 vegades més alt.

Els autors de l'estudi anterior van realitzar un altre estudi de cohorts a partir de la mateixa base de dades en pacients amb una malaltia inflamatòria intestinal crònica (malaltia de Crohn o colitis ulcerosa). Es van comparar 5.428 pacients tractats amb un anti-TNF- α (adalimumab o infliximab) amb 10.856 pacients que no havien rebut anti-TNF- α .¹⁷ En els pacients tractats, el risc de psoriasi també era del doble: el de pustulosis palmoplantar, 9 vegades més alt, i el d'artritis psoriàsica, 3 vegades més alt.

■ Altres immunosupressors

Altres immunosupressors com **abatacept**,¹⁸ **rituximab**,¹⁹ **vedolizumab**²⁰ i **leflunomida**²¹ s'han associat a alguns casos de psoriasi i exacerbacions de psoriasi. En dos casos la retirada de leflunomida va comportar una resolució del quadre i, la seva reintroducció, una nova exacerbació.

Un altre fàrmac –**ustekinumab**–, aprovat per al tractament de la psoriasi en plaques, l'artritis psoriàsica, la malaltia de Crohn i la colitis ulcerosa, pot agreujar paradoxalment una psoriasi. D'entre 100 notificacions rebudes a França entre 2009 i 2013 per ustekinumab, hi havia 18 casos de trastorns cutanis greus, més de la meitat dels quals eren brots de psoriasi (dues pustuloses i una eritrodèrmica).¹

L'**efalizumab**, fàrmac retirat del mercat l'any 2009 pel risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en pacients tractats per una psoriasi, havia causat agreujament de psoriasi en un 3,2% dels pacients tractats en assaigs clínics.²² La majoria de casos que van motivar ingrés es van produir després de retirar el fàrmac, per efecte rebot.

S'han notificat casos de psoriasi de *novo* (inclosa la psoriasi pustulosa) i d'empitjorament d'una psoriasi preexistent durant l'ús de **teriflunomida**. S'hauria de considerar la retirada del tractament i valorar l'inici d'un procediment d'eliminació accelerada del fàrmac tenint en compte la malaltia i l'historial mèdic del pacient.²³

D'altra banda, la retirada sobtada d'un **corticoide** administrat per via oral o tòpica pot causar un brot de psoriasi per efecte rebot.

■ Antitumorals

Els anticossos monoclonals immunoestimulants que actuen sobre el receptor PD-1, com **nivolumab**, **pembrolizumab** i **avelumab**, i els anti-CTLA-4, com **ipilimumab**, s'associen a nombrosos efectes adversos immunològics entre els quals s'inclou la psoriasi.²⁴ El **sorafenib**, un inhibidor del factor de creixement endotelial vascular (VEGF) autoritzat per al tractament del carcinoma hepatocel·lular, el carcinoma de cèl·lules renals i el carcinoma diferenciat de tiroide, també s'ha relacionat amb casos de psoriasi.²⁵

Rarament se n'han notificat casos atribuïbles als inhibidors de la tirosina-cinasa com, per exemple, imatinib, interleucina-2 i talidomida. També s'han descrit alguns casos d'exacerbació de psoriasi atribuïbles a imiquimod, un citotòxic emprat per via cutània en el carcinoma basocel·lular superficial, condilomes i algunes queratosis actíniques.

■ Altres

El **bupropió**, emprat en la deshabitució del tabac i en la depressió, ha estat implicat en diversos casos d'exacerbacions de psoriasi i en l'aparició de psoriasi eritrodèrmica o pustulosa que ha motivat ingrés hospitalari.² Més rarament s'han notificat alguns casos de psoriasi o d'agreujament de psoriasi amb AINE, anti-epilèptics com lamotrigina, DIU amb levonorgestrel, filgrastim, fluoxetina, safinamida i melatonina.¹

■ Conclusió

En cas d'aparició o agreujament d'una psoriasi, o de la seva resistència al tractament, cal pensar en el paper d'algun fàrmac que prengui el pacient com a possible implicat. S'ha de valorar la retirada del fàrmac segons la gravetat dels trastorns cutanis, del malestar que ocasionen, de la relació benefici-risc d'aquest fàrmac i de les solucions de substitució eventuals.

La **notificació** al Centre de Farmacovigilància de Catalunya de qualsevol sospita de psoriasi en un pacient tractat ens ajudarà a conèixer-ne millor l'epidemiologia i els fàrmacs implicats.

Bibliografia

1. Psoriasis d'origen medicamentose. Rev Prescrire. 2019;39(432):745-49.
2. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. Psoriasis (Auckl). 2017;7:87-94.
3. Mir-Bonafé JF, Rozas-Muñoz E, Pedemonte-Sarrias E, Mir-Bonafé M, Mir-Bonafé JM, Piquero-Casals J, et al. Psoriasis precipitated by timolol eye drops. A series of eight cases. Australas J Dermatol. 2020; 61:e91-e93.
4. Tatu AL, Elisei AM, Chioncel V, Miulescu M, Nwabudike LC. Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin. Exp Ther Med. 2019;18:955-59.
5. Azzouz B, Morel A, Kanagaratnam L, Herlem E, Trenque T. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature. Drug Saf. 2019;42:1507-13.
6. Azzouz B, Abou Taam M, Morel A, Trenque T. Psoriasis during angiotensin receptor blocker exposure: an underestimated adverse drug reaction. Expert Opin Drug Saf. 2018;17:853-57.
7. Kitamura K, Kanasashi M, Suga C, Saito S, Yoshida S, Ikezawa Z. Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasiform eruptions. J Dermatol. 1993;20:279-86.
8. Garg S, Kumar A, Bhalla M, Kaur A, Punia RPS. Lithium-induced Linear Psoriasis: A Rare Presentation. J Clin Aesthet Dermatol. 2019;12:38-39.
9. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Lithium, antipsychotics, and risk of psoriasis. J Clin Psychopharmacol. 2009;29:134-40.
10. Ullah A, Zeb H, Khakwani Z, Murphy FT. Hydroxychloroquine-induced inverse psoriasis. BMJ Case Rep. 2019;12(2).
11. Mendieta KL, Irfan M, Fernandez Faith E. Interferon-alpha induced psoriasis in a teenager. Pediatr Dermatol. 2018;35:e136-e137.
12. Chiu HY, Chang WL, Tsai TF, Tsai YW, Shiu MN. Risk of Psoriasis Following Terbinafine or Itraconazole Treatment for Onychomycosis: A Population-Based Case-Control Comparative Study. Drug Saf. 2018;41:285-95.
13. Tsai YC, Tsai TF. A review of antibiotics and psoriasis: induction, exacerbation, and amelioration. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12:981-89.

14. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasisiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2018;57:1521-32.
15. Anti-TNF alpha: psoriasis (suite). *Rev Prescrire*. 2019;39(425):187.
16. Bae JM, Kwon HS, Kim GM, Park KS, Kim KJ. Paradoxical psoriasis following anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1001-1003.e2.
17. Bae JM, Lee HH, Lee BI, Lee KM, Eun SH, Cho ML, et al. Incidence of psoriasisiform diseases secondary to tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:196-205.
18. Ueda-Hayakawa I, Nguyen Thi Hong C, Ueki Y, Kambe N, Okamoto H. Psoriatic skin lesions induced by abatacept: Case report and review of the published work. *J Dermatol*. 2017;44:845-46.
19. Guidelli GM, Fioravanti A, Rubegni P, Feci L. Induced psoriasis after rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2013;33:2927-30.
20. Sody E, Körber A. Psoriasis Induced by Vedolizumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:E9-E11.
21. Léflunomide: psoriasis, lupus. *Rev Prescrire*. 2013;33(354):268.
22. Leucoencefalopatia multifocal progressiva: un efecte advers greu. *Butll Farmacovigilància Catalunya*. 2009;7:5-6. Disponible en línia a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v07_n2.pdf>
23. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de septiembre de 2019. Disponible en línia a: <<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2019-boletinMensual/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-septiembre-de-2019/>>
24. De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis Vulgaris Exacerbation during Treatment with a PD-1 Checkpoint Inhibitor: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol*. 2018;10:190-97.
25. Ensslin CJ, Kao PH, Wu MY, Chang YY, Kuo TT, Hsieh CH, et al. Psoriasisiform drug eruption secondary to sorafenib: case series and review of the literature. *Cutis*. 2019;104:E11-E15.

Comunicacions sobre riscos de medicaments notificades per l'AEMPS ■

Textos complets d'aquestes comunicacions.

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<p>▼ Picato® (mebutat d'ingenol): suspensió de la comercialització, com a mesura de precaució, fins a la finalització de l'avaluació europea, en curs (17 de gener de 2020). Alerta de seguretat amb referència 2020002</p>	<p>S'han notificat casos de carcinoma de cèl·lules escatoses en pacients tractats amb mebutat d'ingenol. També s'ha observat una incidència més elevada de càncer de pell en diversos estudis clínics.</p> <p>El Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC) ha seguit el perfil de risc de Picato® des de la seva autorització i, en concret, el risc potencial de desenvolupar càncer de pell associat a la seva administració. Actualment, s'estan avaluant les dades més recents i la informació acumulada relacionada amb aquest risc –procedent d'assaigs clínics, estudis no clínics i notificació de sospites de reaccions adverses– per determinar el risc de càncer de pell amb l'ús de mebutat d'ingenol.</p> <p>D'altra banda, els resultats d'un estudi recent indiquen que l'eficàcia de Picato® és moderada, no es manté en el temps i que seria inferior a la dels tractaments alternatius utilitzats en el tractament de la queratosi actínica no hiperqueratòtica i no hipertròfica en adults.</p> <p>Amb la informació disponible, el PRAC ha conclòs que la relació benefici-risc de Picato® és desfavorable i en recomana la suspensió de la comercialització.</p>	<p>Fins que no finalitzi l'avaluació, s'ha considerat necessari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No iniciar nous tractaments i valorar alternatives terapèutiques. • No dispensar el medicament i informar els pacients que han d'anar al seu metge. • Informar els pacients que, davant l'aparició de noves lesions, cal que consultin amb el seu metge. • Els pacients en tractament han de suspendre l'ús de Picato® i consultar el seu metge per valorar el tractament alternatiu més adequat.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comitè editorial Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>