

Η ριτουξιμάμπη στη θεραπεία της πέμφιγας

**Περιφάνη Β.
Θεοτοκόγλου Σ.
Συρμαλή Α.
Λούμου-Παναγιωτοπούλου Π.
Θεοδωρόπουλος Κ.
Κατούλης Α.**

Β' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστημιακό Αθηνών, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Περίληψη

Η πέμφιγα αποτελεί μια ετερογενή ομάδα σπάνιων, χρόνιων αυτοάνοσων πομφολυγδών νοσημάτων που παρουσιάζουν σημαντική νοσηρότητα, ενώ είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή. Κλινικά χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πηλαδρών πομφολύγων στο δέρμα και/ή διαβρώσεων στους βλεννογόνους. Παθογενετικά ενοχοποιούνται κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι των πρωτεϊνικών δομών των δεσμοσωματίων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενδοεπιδερμικής πομφολύγας. Μέχρι πρόσφατα τα συστηματικά κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα αποτελούσαν τις κύριες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της νόσου. Η αδυναμία, σε αρκετές περιπτώσεις, ελέγχου του νοσήματος, καθώς και οι επιπλοκές από την μακροχρόνια χορήγηση των συνήθως χρησιμοποιούμενων ανοσοκατασταλτικών, κατέστησε επιτακτική την ανάγκη νέων θεραπευτικών επιλογών. Το μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάμπη στρέφεται κατά του CD20 διαμεμβρανικού αντιγόνου επιφανείας των κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων. Από 25ετία χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση πηληθώρας αυτοάνοσων και άλλων παθήσεων, μεταξύ των οποίων και της σοβαρής, εκτεταμένης ή ανθεκτικής πέμφιγας.

Rituximab in the Treatment of Pemphigus

Perifani V., Theotokoglou S., Sirmali A., Loumou-Panagiotopoulou P., Theodoropoulos K., Katoulis A.

Summary

Pemphigus constitutes a group of rare autoimmune blistering diseases, characterized histopathologically by intraepithelial blister and acantholysis. It is mediated by circulating auto-antibodies against two adhesion proteins, desmoglein 3 and/or desmoglein 1 on the epidermal keratinocytes. The primary lesions are flaccid blisters and erosions of the mucous membrane and/or the skin. Until recently, therapy included corticosteroids, both topical and systemic, as well as steroid-sparing immunosuppressants. Treatment-related complications, or, in some cases, the inability to achieve control of the disease, raise the need for innovative therapies. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody that targets CD20 surface antigen of B-lymphocytes, resulting in their destruction and the inhibition of their differentiation into plasma cells. During the last decades it is used for the treatment of several immune-mediated diseases, including with moderate to severe or refractory pemphigus.

ΛΕΞΕΣ ΚΛΕΙΔΙΑ • Πέμφιγα, θεραπεία, ριτουξιμάμπη

KEY WORDS • Pemphigus, treatment, rituximab

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην ομάδα της πέμφιγας περιλαμβάνονται εκτός από την κοινή πέμφιγα που αποτελεί τη συχνότερη μορφή, η φυλλώδης, η ερυθρηματώδης, η ενδημική, η παρανεοπλασματική, η IgA- και η φαρμακογενής πέμφιγα. Η κλινική ταξινόμηση της πέμφιγας γίνεται με βάση το επίπεδο του ενδοεπιδερμικού διαχωρισμού και τις αντίστοιχες πρωτεΐνες-στόχους των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων, που δημιουργούν διαφορετικούς κλινικούς φαινοτύπους. Η κοινή πέμφιγα ταξινομείται περαιτέρω σε βλεννογόνο και δερματοβλεννογόνο τύπο¹.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Πρόκειται για μια αυτοάνοση διαταραχή. Όσον αφορά την παθογένειά της, υπεύθυνα είναι τα αυτοαντισώματα κυρίως έναντι των δεσμογλεινών 3 ή/και 1. Οι δεσμογλεινές είναι δομικά στοιχεία των δεσμοσωμάτων και είναι υπεύθυνες για τη συνοχή των μεταξύ των κερατινοκυττάρων. Επιπλέον στόχους των αυτοαντισωμάτων αποτελούν οι δεσμοσωματικές πρωτεΐνες της οικογένειας των πλακινών, όπως η δεσμοπλακίνη I και II, η ενδοπλακίνη, η περιπλακίνη, η πλεκτίνη και το αντιγόνο του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς BP 230.

Ανάλογα με την κλινική μορφή πέμφιγας, ενοχοποιούνται και συγκεκριμένα αυτοαντισώματα. Ειδικότερα, στον βλεννογόνο τύπο της κοινής πέμφιγας ανευρίσκονται αυτοαντισώματα έναντι της δεσμογλεινής 3 και στον δερματοβλεννογόνο τύπο έναντι της δεσμογλεινής 3 και 1. Στη βλαστική και στη φαρμακογενή πέμφιγα απαντώνται επίσης αυτοαντισώματα έναντι των δεσμογλεινών 3 και 1, ενώ στη φυλλώδη και στην ερυθρηματώδη πέμφιγα αυτοαντισώματα έναντι της δεσμογλεινής 1. Στην παρανεοπλασματική πέμφιγα ανευρίσκονται αυτοαντισώματα έναντι της πλεκτίνης, της δεσμοπλακίνης, της ενδοπλακίνης, της περιπλακίνης, των δεσμογλεινών 3 και 1, καθώς και έναντι του αντιγόνου του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς BP 230. Τέλος, στην ενδημική πέμφιγα τα αντισώματα έναντι των δεσμογλεινών 3 και 1¹⁻⁵.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Κλινικά οι δερματικές βλάβες στον δερματοβλεννογόνο τύπο της κοινής πέμφιγας είναι συνήθως επώδυνες, πλαδαρές πομφόλυγες με διαυγές άσπιτο

υγρό περιεχόμενο που ρήγνυται εύκολα, χωρίς κνησμό. Καταλείπουν ορορρούσες διαβρώσεις και τα σημεία Nikolsky και Asboe-Hansen είναι θετικά. Το τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, οι μασχάλες, οι μπρογεννητικές πτυχές και γενικά τα σημεία πίεσης, είναι συνήθη σημεία εντόπισης της νόσου. Στο βλεννογόνο τύπο, η συνήθης θέση εντόπισης είναι η στοματική κοιλότητα, ενώ δεν αποκλείεται η συμμετοχή και άλλων βλεννογόνων, όπως του φάρυγγα, της ρινός, των επιπεφυκώτων και των γεννητικών οργάνων.

Στη φυλλώδη πέμφιγα εμφανίζονται λεπιδώδεις βλάβες με κατανομή σε σημηγορροϊκές περιοχές, δηλαδή στο τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, το στέρνο και το ανώτερο τμήμα της ράχης. Οι βλάβες εμφανίζονται ως διαβρώσεις με περιβάλλον ερύθημα, είναι δύσοσμες, επώδυνες και καλύπτονται από λέπια και εφελκίδες. Πομφόλυγες συνήθως δεν είναι εμφανείς, διότι ο διαχωρισμός είναι επιφανειακός και η ρήξη τους εύκολη ενώ οι βλεννογόνοι δεν συμμετέχουν. Σε σοβαρές περιπτώσεις φυλλώδους πέμφιγας, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ερυθροδερμία.

Η ερυθρηματώδης πέμφιγα θεωρείται μια εντοπισμένη μορφή φυλλώδους πέμφιγας που συνδυάζει στοιχεία ερυθρηματώδους λύκου, σημηγορροϊκής δερματίτιδας και πέμφιγας. Οι βλάβες παρουσιάζονται ως ερυθρηματολεπιδώδεις πλάκες σε μύτη, παρειές με κατανομή εξανθήματος δίκην πεταλούδας, καθώς και σε τυπικές σημηγορροϊκές περιοχές του κορμού παρόμοιες με εκείνες της φυλλώδους πέμφιγας.

Η ενδημική πέμφιγα παρουσιάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές της Νότιας Αμερικής και οι βλάβες προσομοιάζουν με αυτές της φυλλώδους πέμφιγας.

Η παρανεοπλασματική πέμφιγα συνδέεται με ποικιλία νεοπλασμάτων κυρίως αιματολογικής προέλευσης. Συγκεκριμένα στους ενήλικες, συχνότερα συνδέεται με non-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ενώ στα παιδιά με νόσο Castleman. Ανευρίσκονται διαβρώσεις και νεκρωτικά έλκη σε όλο το στοματικό βλεννογόνο και συχνότερα στα πλάγια της γλώσσας. Στο δέρμα οι βλάβες μπορεί να μοιάζουν με κοινή πέμφιγα, με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ή ακόμα και με πολύμορφο ερύθημα εξαιτίας της ποικιλίας των αντιγόνων-στόχων των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων.

Στην IgA- πέμφιγα οι βλεννογόνοι δεν επηρεάζονται και οι βλάβες στο δέρμα εμφανίζονται ως κνησμώδεις φουσάλιδες ή φλύκταινες που σχηματί-

ζουν κυκλοτερείς βλάβες με κεντρική εφελκιδιοποίηση.

Στη σπάνια περίπτωση της φαρμακευτικής πέμφιγας, υπεύθυνα φάρμακα θεωρούνται η D-πενικιλλαμίνη και η καπτοπρίλη. Οι βλάβες μοιάζουν με τις βλάβες της φυλλώδους πέμφιγας και η νόσος υποχωρεί αυτόματα μετά την απομάκρυνση του υπεύθυνου παράγοντα.

Η διάγνωση της πέμφιγας τίθεται με βάση την κλινική εικόνα, την ιστοπαθολογική εξέταση και την εικόνα και τα ευρήματα από τον άμεσο και έμμεσο ανοσοφθορισμό¹⁻⁵.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ

Ιστοπαθολογικά, όλοι οι τύποι της πέμφιγας έχουν ως κοινά χαρακτηριστικά την ακανθόλυση, την ενδοεπιδερμική πομφόλυγα, τα ακανθολυτικά κύτταρα εντός της πομφόλυγας και την ηωσινοφιλική σπογγίωση στις πρώιμες βλάβες. Επιπλέον, στην κοινή πέμφιγα η ενδοεπιδερμική πομφόλυγα βρίσκεται πάνω από την βασική στιβάδα και η ακανθόλυση επεκτείνεται και πέραν των ορίων της πομφόλυγας, στο κλινικά υγιές δέρμα. Στη βλαστική πέμφιγα ανευρίσκονται υπερκεράτωση, ακάνθωση και θηλωμάτωση καθώς και ενδοεπιδερμικά αποστημάτια κυρίως από ηωσινόφιλα. Η ακανθόλυση στη φυλλώδη πέμφιγα είναι κάτω από την κεράτινη στιβάδα εντός της κοκκώδους και συχνά στις θέσεις αυτές απουσιάζει η κεράτινη.

Ανοσοπαθολογικά, στον άμεσο ανοσοφθορισμό διαπιστώνεται καθήλωση IgG (κυρίως υποομάδες IgG4 και IgG1) στην επιφάνεια των κερατινοκυττάρων τόσο στις βλάβες, όσο και στο υγιές δέρμα. Λιγότερο συχνά και μόνο στις βλάβες μπορεί να παρατηρηθεί καθήλωση C3, καθώς και IgM και IgA. Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός αποκαλύπτει κυκλοφορούντα IgG αντισώματα σε ένα ποσοστό της τάξης του 80% σε ενεργή νόσο. Τέλος, ανιχνεύονται αντισώματα κατά της δεσμογλεΐνης 3 και 1 με τη μέθοδο ELISA, η οποία αποτελεί την μέθοδο με την μεγαλύτερη ειδικότητα¹⁻⁵.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ

Σε περίπτωση πομφολυγώδους νοσήματος με υποψία πέμφιγας κρίνεται απαραίτητη αρχικά η επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης, με βάση όσα ανα-

φέρθηκαν ανωτέρω, και στην συνέχεια η αξιολόγηση της σοβαρότητας του νοσήματος. Σημαντικές παραμέτρους αποτελούν ο καθορισμός του τύπου της πέμφιγας και η αναζήτηση των συννοσηροτήτων ή/και άλλων παραγόντων κινδύνου. Προκειμένου να αξιολογηθεί η έκταση συμμετοχής του δέρματος ή/και των βλεννογόνων και κατ' επέκταση η σοβαρότητα του νοσήματος χρησιμοποιούνται η κλίμακα ABSIS (Autoimmune Bullous Skin-disorder Intensity Score) και η κλίμακα PDAI (Pemphigus Disease Area Index)⁶. Σύμφωνα με την κλίμακα ABSIS, ασθενείς με σκορ μικρότερου του 17 κατατάσσονται στην ήπια πέμφιγα, ασθενείς με σκορ από 17 έως 53 στην σοβαρή πέμφιγα και ασθενείς με σκορ από 53 έως 206 αξιολογούνται ως εκτεταμένη πέμφιγα. Αντίστοιχα για την κλίμακα PDAI, τα όρια είναι κάτω από 15 στην ήπια πέμφιγα, από 15 έως 45 στην σοβαρή πέμφιγα και από 45 έως 263 στην εκτεταμένη πέμφιγα. Τέλος, η συνολική κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη με σκοπό τον προσδιορισμό με μεγαλύτερη ακρίβεια της πρόγνωσης του νοσήματος και την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχοι της θεραπείας είναι ο έλεγχος της νόσου, η μείωση των υποτροπών, η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και ο περιορισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα μακροχρόνια θεραπευτικά σχήματα. Μέχρι πρότινος, οι θεραπευτικές επιλογές περιορίζονταν στα τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή, ως πρώτη γραμμή θεραπείας, στα επικουρικά φάρμακα που περιλαμβάνουν τα ανοσοκατασταλτικά και τα αντιφλεγμονώδη, ενώ υπάρχουν διαθέσιμες και ανοσοτροποποιητικές μέθοδοι. Στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα περιλαμβάνονται η αζαθειοπρίνη, η μοφετυλική μυκοφαινολάτη, το μυκοφαινολικό οξύ, η μεθοιτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η χλωραμβουκίλη. Στα αντιφλεγμονώδη φάρμακα περιλαμβάνονται η δαψόνη, ο συνδυασμός τετρακυκλίνης και νικοτινιμίδης και τα άλατα χρυσού. Στις ανοσοτροποποιητικές μεθόδους περιλαμβάνονται η χορήγηση IVIg, η πλασμαφαίρεση, η PA-IA (Staphylococcal Protein A Immunoadsorption) και η εξωσωματική φωτοαφαίρεση. Οι ανωτέρω θεραπείες ενέχουν τον κίνδυνο πολλών και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και επιπτώσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις, ο σακ-

χαρώδης διαβήτης, η οστεοπόρωση, η καταστολή του μυελού, η ηπατοτοξικότητα, σύνδρομο υπερευαισθησίας και αρτηριακή υπέρταση⁷⁻⁸.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΕΜΦΙΓΑΣ ΜΕ ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ

Μηχανισμός δράσης

Όπως προκύπτει από την βιβλιογραφία, το 2002 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάμπη για τη θεραπεία της κοινής πέμφιγας. Πρόκειται για ένα αντίσωμα το οποίο αρχικά είχε λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση κακοήθων νοσημάτων Β λεμφοκυτταρικής προέλευσης, όπως το μη-Hodgkin λέμφωμα και ακολούθως ρευματολογικών νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η κοκκιωμάτωση Wegener και η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα.

Η ριτουξιμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό χιμαιρικό αντίσωμα που αποτελείται από ένα σταθερό τμήμα ανθρώπινου IgG1 αντισώματος και μεταβλητές περιοχές της ελαφράς και βαριάς αλυσού IgG αντισώματος ποντικού. Παρουσιάζει εξαιρετικά επιλεκτική ανοσοθεραπευτική δράση που ασκείται μέσω της δέσμευσης του CD20 διαμεμβρανικού αντιγόνου επιφανείας των κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων. Το συγκεκριμένο αντιγόνο εκφράζεται αποκλειστικά στα προ-B και ώριμα Β-λεμφοκύτταρα και όχι στα προγονικά Β-κύτταρα, στα πλάσματοκύτταρα και στα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα (stemcells). Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που επιστρατεύονται και οδηγούν στη λύση των Β λεμφοκυττάρων περιλαμβάνουν: 1) κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα, 2) κυτταροτοξικότητα μέσω κυτταρικής ανοσίας εξαρτώμενη από το αντίσωμα και 3) κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης. Με αυτό τον τρόπο και για χρονικό διάστημα 3-6 μηνών δεν ανιχνεύονται τα υπεύθυνα για την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων Β-λεμφοκύτταρα στον ορό των ασθενών⁹⁻¹⁷.

Δοσολογία χορήγησης

Προ της χορήγησης της πρώτης δόσης ριτουξιμάμπης κρίνεται απαραίτητη η λεπτομερής λήψη του ατομικού αναμνηστικού, η ενδελεχής κλινική εξέταση, καθώς και ο απεικονιστικός και εργαστηριακός έλεγχος του ασθενούς. Στις αντενδείξεις χορήγησης του φαρμάκου περιλαμβάνονται η κύηση και ο θηλασμός, η ενεργός λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων

των ηπατιτίδων Β και C, της φυματίωσης και της HIV λοίμωξης, η συνυπάρχουσα ανοσοκαταστολή, η καρδιακή ανεπάρκεια ή μη ελεγχόμενη καρδιακή νόσος. Ως εκ τούτου, πριν, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά από τη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη και ιδιαίτερα από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Ασθενείς με θετικό HBsAg ή ανιχνεύσιμο HBVDNA θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την αναζωπύρωση λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης λοίμωξης από HBV θα πρέπει να χορηγείται η ενδεικνυόμενη αντιοική αγωγή πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριτουξιμάμπη. Αντίθετα φαίνεται ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, όπως έχει διαπιστωθεί κατά τη μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με ρευματολογικές παθήσεις.¹⁶ Ωστόσο, δεδομένου ότι οι ασθενείς με πέμφιγα που αντιμετωπίζονται με ριτουξιμάμπη συνήθως λαμβάνουν παράλληλα θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, προτείνεται η διενέργεια ελέγχου για λανθάνουσα φυματίωση με εξέταση mantoux ή quantiferon. Επιπρόσθετα επειδή η ριτουξιμάμπη δυνητικά μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία και λευκοπενία, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε γενική εξέταση αίματος με προτεινόμενα μεσοδιαστήματα 2 έως 4 μηνών από την έγχυση, η ακόμα και συχνότερα εφόσον επιβεβαιωθεί μείωση των σειρών κατά την διάρκεια ή μετά την λήψη του φαρμάκου. Επαγρύπνιση πρέπει να υπάρχει για ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερου των 1.500/uL ή αιμοπεταλίων λιγότερων 75.000/uL. Οι περισσότερες κυτταροπενίες είναι ασυμπτωματικές και παροδικές, αλλά η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν διαπιστωθεί σοβαρή ή ενεργός λοίμωξη.¹⁶

Ανοσοποίηση

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με τη ριτουξιμάμπη συνιστάται να εμβολιάζονται με εμβόλια μη ζώντων ιών (κατά της γρίπης, του πνευμονιόκοκκου και του ιού της ηπατίτιδας Β) ιδανικά 1 μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ανοσοποίηση με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς ή βακίλους (έρπητα ζωστήρα και ανεμευλογιάς, κίτρινου πυρετού, BCG) δεν πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά μπορούν να χορηγηθούν 4 εβδομάδες πριν ή 3 μήνες μετά τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη.¹⁸

Πρωτόκολλο χορήγησης

Τα δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της πέμφιγας είναι δύο. Το πρώτο είναι το πρωτόκολλο που ακολουθείται στην αντιμετώπιση των λεμφωμάτων για τη θεραπεία του μη-Hodgkin λεμφώματος, της κοκκιωμάτωσης Wegener και της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας. Σύμφωνα με αυτό χορηγούνται 4 εβδομαδιαίες δόσεις των 375 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος. Το δεύτερο είναι το πρωτόκολλο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και περιλαμβάνει 2 εγχύσεις των 1000 mg με μεσοδιάστημα χορήγησης 2 εβδομάδων.

Τον Ιούνιο του 2018, η ριτουξιμάμπη έλαβε την έγκριση από τον FDA ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της σοβαρής και εκτεταμένης πέμφιγας στο δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση των κορτικοειδών.

Συνιστάται προ της έγχυσης του φαρμάκου, να γίνει ενδοφλέβια χορήγηση παρακεταμόλης, αντιισταμινικού και κορτικοστεροειδούς. Η διάλυση του φαρμάκου γίνεται σε υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή δεξτρόνης 5% και προτείνεται αργός αλλά αυξανόμενος ρυθμός χορήγησης (αρχικά 50 mg/ώρα με σταδιακή κλιμάκωση 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά, μέχρι τον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα) με συνολική διάρκεια έγχυσης τις 6-8 ώρες.

Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν και δόση συντήρησης των 500 mg ενδοφλεβίως στους 12 και 18 μήνες, και μετά κάθε 6 μήνες αναλόγως την κλινική εκτίμηση του ασθενούς από το ιατρό. Σε περίπτωση που υπάρξει υποτροπή, ο ασθενής μπορεί να λάβει μια δόση των 1000 mg ενδοφλεβίως με τις ακόλουθες εγχύσεις να μην μπορούν να γίνουν νωρίτερα από τις 16 εβδομάδες. Αν και δεν πλήρως αποσαφηνισμένος ο ρόλος της προφυλακτικής χορήγησης αντιμικροβιακής ή αντιϊκής φαρμακευτικής αγωγής, υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές στις οποίες ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ριτουξιμάμπη και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, λαμβάνουν ως χημειοπροφύλαξη από το στόμα τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη (800 + 160 mg, ένα δισκίο μέρα παρά μέρα ή μισό δισκίο κάθε μέρα) και ακυκλοβίρη (400 mg 2 φορές την ημέρα) για τουλάχιστον 2 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με την ριτουξιμάμπη. Ως εκ τούτου μειώνονται οι πιθανότητες νόσησης από πνευμονία από

pneumocystis carinii και ερπητικές λοιμώξεις αντίστοιχα.

Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στη θεραπεία της πέμφιγας έχει διαπιστωθεί σε περισσότερες από 100 μελέτες (κυρίως case reports ή σειρές ασθενών). Περισσότεροι από 1000 ασθενείς με πέμφιγα έχουν λάβει ριτουξιμάμπη τα τελευταία τουλάχιστον 16 χρόνια πριν την επίσημη έγκρισή της το 2018 στην Αμερική και το 2019 στην Ευρώπη. Στην μελέτη RITUX3¹⁹, χάρη στην οποία έλαβε και την έγκριση, έλαβαν μέρος 90 ασθενείς, με πρώτη διάγνωση κοινής ή φυλλώδους πέμφιγας, ηλικίας από 18 έως 80 ετών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (46 ασθενείς) έλαβε ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με βραχυπρόθεσμη, χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης, ενώ η δεύτερη ομάδα (44 ασθενείς) έλαβε υψηλή δόση πρεδνιζολόνης ως μονοθεραπεία. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε λάβει προηγουμένως οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για την πέμφιγα. Σχεδόν 90% των ασθενών στη πρώτη ομάδα, σε σχέση με σχεδόν 28% των ασθενών στη δεύτερη ομάδα είχαν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων μετά από 2 χρόνια από την έναρξη της μελέτης. Η ύφεση στη πρώτη ομάδα ήταν περίπου 4 φορές μεγαλύτερη σε διάρκεια σε σχέση με την δεύτερη ομάδα (499 ημέρες έναντι 125). Επίσης η μελέτη περιλάμβανε 12μηνη παρακολούθηση των ασθενών, μετά το πέρας των 24 μηνών, όπου οι ασθενείς έμειναν χωρίς καμία θεραπεία. Το 94% των ασθενών της πρώτης ομάδας που είχαν πλήρη ύφεση στους 24 μήνες παρέμειναν σε ύφεση και στους 36 μήνες, σε σχέση με το 60% της δεύτερης ομάδας. Επιπλέον, στη μελέτη LTFURITUX 3, η οποία είναι η επέκταση της RITUX3, το 80% των ασθενών που είχαν πλήρη ύφεση στους 36 μήνες διατηρούν την ύφεσή τους σχεδόν 7 χρόνια μετά την έναρξη της μελέτης RITUX3 χωρίς καμία επιπλέον θεραπεία.

Ανοχή

Σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη RITUX 3, η ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με βραχυπρόθεσμη, χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης ήταν γενικά καλά ανεκτή σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφησαν σε αυτήν την κεντρική μελέτη ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν και σε άλλες μικρότερης κλίμακας μελέτες σε ασθενείς με πέμφιγα και ανάλογες με αυτές που ανα-

φέρθηκαν και σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές που αντιμετωπίστηκαν με ριτουξιμάμπη. Αυτές είχαν άμεση συσχέτιση είτε με την έγχυση είτε αναφέρθηκαν κατά χρονική περίοδο μετά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι πιο συχνές ήταν: κεφαλαλγία, ρίγος, αρτηριακή υπέρταση, ναυτία, αδυναμία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά τη χορήγηση και έως την εβδομάδα 52 στη μελέτη RITUX 3 αφορούσαν λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα, έρπητα ζωστήρα, επιπεφυκίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, καντιντίαση στόματος, ουρολοίμωξη, αρθραλγίες, κνησμό, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά όχι, περιλάμβαναν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*), θρόμβωση, προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, σπλαιμία από σταφυλόκοκκο, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμидική νεκρόλυση.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Εκτός από την ριτουξιμάμπη που χορηγείται πλέον ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της μέτριας – σοβαρής πέμφιγας, αρκετοί παράγοντες διερευνώνται και βρίσκονται σε φάση κλινικών δοκιμών.

Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι βιολογικοί παράγοντες Ofatumumab (anti-CD20 IgG1 αντίσωμα), veltuzumab (2^{nc} γενιάς ανθρώπινο μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα), obinutuzumab (τύπου II εξανθρωποποιημένο anti-CD20 μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα), ocaratuzumab (τύπου I εξανθρωποποιημένο anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα), anti-BAFF, και anti-BAFF-R παράγοντες.²⁰

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΟΙΝΗΣ ΠΕΜΦΙΓΑΣ

Η ριτουξιμάμπη έχει ήδη καταγράψει 2 δεκαετίες χρήσης ως θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της πέμφιγας ενώ πρόσφατα έγινε ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που εγκρίθηκε στις ΗΠΑ (2018) και στην ΕΕ (2019) για τη θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κοινή πέμφιγα. Η έγκριση αυτή βασίστηκε στα δεδομένα της μελέτης RITUX 3, στην οποία η χορήγηση ριτουξιμάμπης σε συνδυασμό με την βραχυπρόθεσμη χορήγηση πρεδνιζόνης ήταν περισσότερο αποτελεσματική σε σύγκριση

με την χορήγηση πρεδνιζόνης ως μονοθεραπεία. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της ριτουξιμάμπης με την επίτευξη ύφεσης σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με πέμφιγα φαίνεται να διατηρούνται για μακρό χρονικό διάστημα.

Ενδεχομένως ο προσδιορισμός βιοδεικτών ενδεικτικών υποτροπής της πέμφιγας μετά τη χορήγηση ριτουξιμάμπης, να μπορέσει να συνεισφέρει στην ορθότερη και εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών στη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο υπο- ή υπερθεραπείας.

Σχετικά με το υψηλότερο κόστος της ριτουξιμάμπης ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην πέμφιγα από μια γαλλική προοπτική μελέτη προέκυψε ότι αυτό αντισταθμίζεται από την επακόλουθη μείωση του άμεσου υγειονομικού κόστους του συστήματος υγείας που σχετίζεται με τη γενικότερη διαχείριση και αντιμετώπιση της νόσου (εξάρσεις και υποτροπές) και / ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται ως επί το πλείστον με τη μακροχρόνια χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών.²¹

Συμπερασματικά, η ριτουξιμάμπη αποτελεί μια εξαιρετικά αποτελεσματική και γενικά καλά ανεκτή θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής κοινής πέμφιγας, αλλά και με σαφώς καλά καταγεγραμμένες αναφορές στην θεραπεία και άλλων αυτοάνοσες αρχής πομφολυγδών νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αντωνίου Χ, Κατσάμπας Α, και συν, Δερματολογία και Αφροδισιολογία, Αυτοάνοσες Πομφολυγώδεις Νόσοι, Πέμφιγα, 2015, κεφάλαιο 7, σελίδες 525-531.
2. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). ClinDermatol 2011; 29: 432-436.
3. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9: 844-856; quiz 857.
4. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9: 927-947.
5. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell 1991; 67: 869-877.
6. C Boulard, S Duvert Lehembre, C Picard-Dahan, et al. Calculation of Cut-Off Values Based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) Pemphigus Scoring Systems for Defining Moderate, Significant and Extensive Types of Pemphigus, International Pemphigus Study Group, Br J Dermatol. 2016; 175(1):142-9. doi: 10.1111/bjd.14405.

7. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. S2 Guideline for diagnosis and treatment guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29: 405-414.
8. M. Hertl et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment. *JEADV* 2014,
9. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:785-788.
10. Balighi K, Daneshpazhooh M, Khezri S, et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int J Dermatol* 2013; 52:862-867.
11. Cho HH, Jin SP, Chung JH. Clinical experiences of different dosing schedules of rituximab in pemphigus with various disease severities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 28:186-191.
12. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, et al. Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10:727-732.
13. Reguiat Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 623-629.
14. Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K, et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial. *Dermatology* 2014; 228:158-65.
15. Amy Huang, Raman K Madan, Jacob Levitt, Future therapies for pemphigus vulgaris, Rituximab and beyond, *J Am Acad Dermatol*; 2016;74(4):746-53.
16. Renee M. Thomas, Alysha Colon, Kiran Motaparathi, Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: indications, optimized regimens, and practice gaps, *Clin Dermatol.* 2020; 38(3): 384-396.
17. James E. Frampton, Rituximab: A Review in Pemphigus Vulgaris, *American Journal of Clinical Dermatology* volume 21, 2020; 149-156.
18. Π. Σιδηρόπουλος, Ε. Φραγκούλη, Ν. Αυγουστίδης, Α. Φαγουριάκης. Εγχειρίδιο Χρήσης Βιολογικών Παραγόντων Στην Κλινική Πράξη - Επικαιροποίηση 2016.
19. Pascal J., Maud M-V. Catherine Prost-Squarcioni, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial, *Lancet.* 2017; 389(10083): 2031-2040.
20. Amy Huang, BA, Raman K. Madan, MD, and Jacob Levitt, Future therapies for pemphigus vulgaris, Rituximab and beyond, *J Am Acad Dermatol* 2016.
21. V. Hebert T. Vermeulin, L. Tanguy, et al. Comparison of real costs in the French healthcare system in newly diagnosed patients with pemphigus for first-line treatment with rituximab vs. standard corticosteroid regimen: data from a national multicentre trial, *British Journal of Dermatology* 2020; 183:121-127.

Αλληλογραφία: Β. Περιφάνη

Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Β' Κλινική Αφροδίσιας και Δερματικών Νόσων

Ρίμινι 1, Χαοδάρι

Τηλ. : 2105831394, 2105832396, 6974901005

p_vagiani@hotmail.com

FREZYDERM

DIAMOND

VELVET CREAMS & WRINKLE FIGHTER

• Prestige • Quality • Effectiveness

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΣΤΗΝ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΟΥ ΩΡΙΜΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Επαναφορά και
Βελτιστοποίηση της
Δερματικής Λειτουργίας

Προστασία του Δέρματος
από το Περιβαλλοντικό
Αποτύπωμα

Epigenetic
Rejuvenation
Technology

“Needle-Free”
Skin
Refining



STAY YOUNG AS YOU AGE

www.frezyderm.gr

VICHY

L A B O R A T O I R E S

NEO UV-AGE DAILY

ΤΟ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ ΒΗΜΑ
ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΣΗΣ
ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ



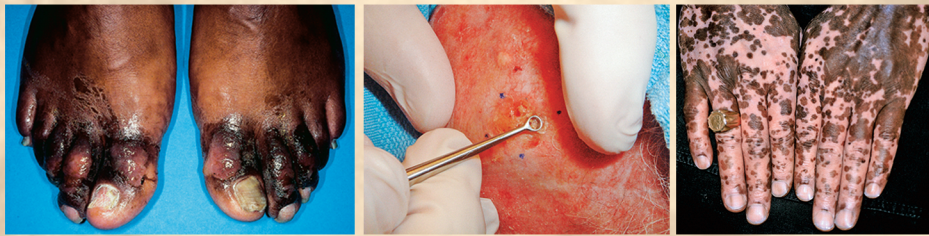
**ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ,
ΜΕ ΙΣΧΥΡΑ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ
ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ**

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ
SPF **50+**
UVA PF **46**

ΔΙΟΡΘΩΣΗ
ΡΥΤΙΔΕΣ
ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΕΣ
ΚΗΛΙΔΕΣ

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ
ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ
ΑΝΑΛΑΦΡΗ ΥΦΗ

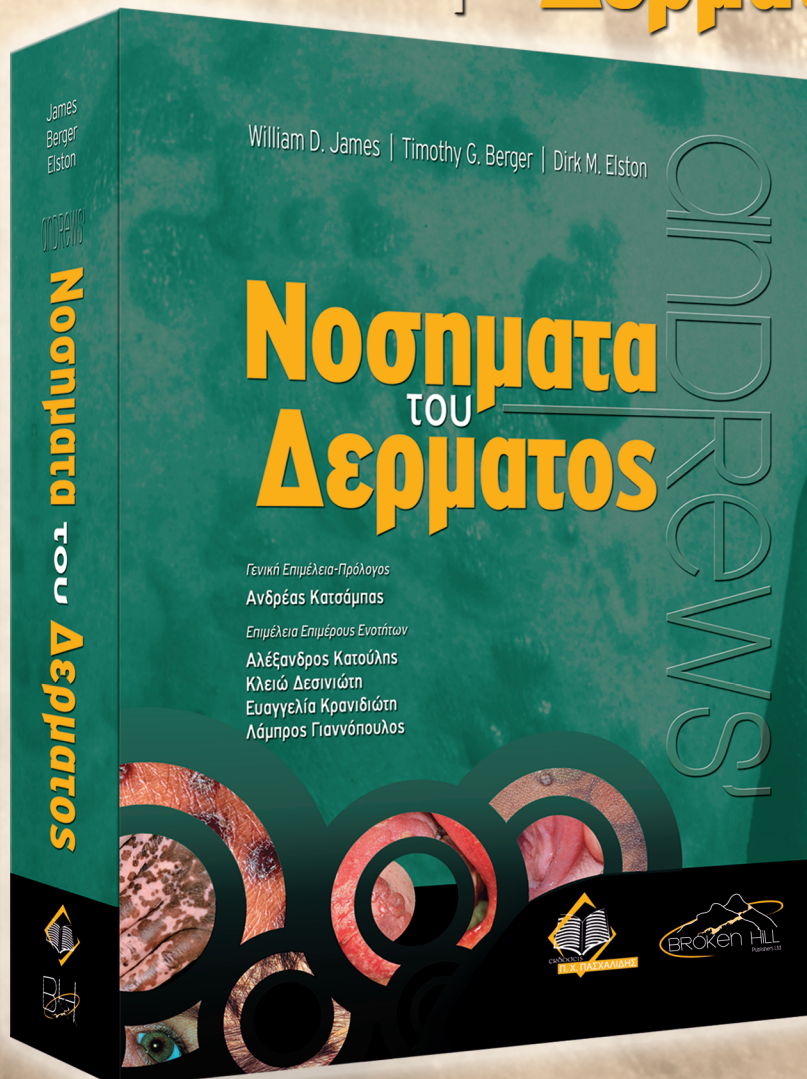




William D. James | Timothy G. Berger | Dirk M. Elston

ANDREWS'

Νοσηματα του Δερματος



Διάσταση: 21x28

Σελίδες: 1121

Isbn: 978-960-489-158-0

Τιμή: 150 €

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- κεφ. 1 Δέρμα Βασική Δομή και Λειτουργία
- κεφ. 2 Δερματικά Σημεία και Διάγνωση
- κεφ. 3 Δερματοπάθειες που Προκαλούνται από Φυσικούς Παράγοντες
- κεφ. 4 Κνησμός και Νευροδερματικές Δερματοπάθειες
- κεφ. 5 Ατοπική Δερματίτιδα, Έκζεμα και Μη Λοιμώδεις, Διαταραχές Ανοσοανεπάρκειας
- κεφ. 6 Δερματίτιδα Εξ Επαφής και Φαρμακευτικά Εξανθήματα
- κεφ. 7 Ερύθημα και Κνίδωση
- κεφ. 8 Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού
- κεφ. 9 Βλεννιτώσεις
- κεφ. 10 Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα, Ψωρίαση, Ερίθμονα Παλαμπελμάτια Εξανθήματα, Φλυκταινώδης Δερματίτιδα και Ερυθροδερμία
- κεφ. 11 Ροδόχρους Πιτυρίαση, Ερυθρά Ιόνθιος Πιτυρίαση και Άλλες Βλατιδολεπιτώδεις και Υπερκερατωσικές Νόσοι
- κεφ. 12 Ομαλός Λειχήνας και Σχετικές Καταστάσεις
- κεφ. 13 Ακμή
- κεφ. 14 Βακτηριακές Λοιμώξεις
- κεφ. 15 Παθήσεις που Οφείλονται σε Μύκητες και Ζυμομύκητες
- κεφ. 16 Μυκοβακτηριακές Ασθένειες
- κεφ. 17 Νόσος του Hansen
- κεφ. 18 Σύφιλη
- κεφ. 19 Ιογενείς Λοιμώξεις
- κεφ. 20 Παρασιτισμός, Τσιμπήματα και Δαγκώματα
- κεφ. 21 Χρόνια Φλυκταινώδης Δερματοπάθεια
- κεφ. 22 Διατροφικές Συνθήξεις
- κεφ. 23 Παθήσεις του Υποδόριου Λίπους
- κεφ. 24 Ασθένειες Ενδοκρινικού Συστήματος
- κεφ. 25 Δερματικές Ανωμαλίες του Συνδετικού και Ελαστικού Ιστού
- κεφ. 26 Διαταραχές του Μεταβολισμού
- κεφ. 27 Γενοδερματοπάθειες και Συγγενείς Ανωμαλίες
- κεφ. 28 Όγκοι του Χορίου και του Υποδόριου Ιστού
- κεφ. 29 Επιδερμικοί Σπίλοι, Νεοπλάσματα και Κύστες
- κεφ. 30 Μελανοκυτταρικοί Σπίλοι και Νεοπλάσματα
- κεφ. 31 Νοσήματα Μονοκύτταρω/Μακροφάγων
- κεφ. 32 Δερματική Λεμφοειδής Υπερπλασία, Δερματικό Λέμφωμα από T Κύτταρα, Άλλα Κακοήθη Λεμφώματα και Σχετικά Νοσήματα
- κεφ. 33 Παθήσεις των Εξαρτημάτων του Δέρματος
- κεφ. 34 Παθήσεις των Βλεννογόνων
- κεφ. 35 Αγγειακά Νοσήματα του Δέρματος
- κεφ. 36 Διαταραχές της Μελάγχρωσης
- κεφ. 37 Δερματολογική Χειρουργική
- κεφ. 38 Δερματική Εγχείρηση με Λείζερ



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Βιβλιοπωλείο Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, ΤΚ. 115 27

Τηλ.: 210 7789125, 210 7793012, Fax.: 210 7759141

www.bokenhill.com.cy



Ο ρόλος της τεχνητής νοημοσύνης στη διάγνωση δερματολογικών παθήσεων και του καρκίνου δέρματος

Λιοπίρης Κ.
Γρηγορίου Σ.
Ρηγόπουλος Δ.
Στρατηγός Α.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”

Περίληψη

Η Τεχνητή Νοημοσύνη βρίσκει πλέον εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα της καθημερινότητας και η ιατρική δεν θα μπορούσε να εξαιρεθεί. Στο άρθρο αυτό περιγράφουμε τις τελευταίες εξελίξεις στη διάγνωση δερματολογικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου δέρματος, μέσω της εφαρμογής αλγορίθμων Τεχνητής Νοημοσύνης. Επιπροσθέτως, περιγράφουμε τις εγγενείς αδυναμίες που έχουν οι αλγόριθμοι αυτοί, καθώς και το πλαίσιο, εντός του οποίου θα πρέπει να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη.

The Role of Artificial Intelligence in the Diagnosis of Dermatological Diseases and Skin Cancer

Liopiris K., Grigoriou St., Rigopoulos D., Stratigos A.

Summary

Artificial Intelligence (A.I.) has been incorporated in a broad spectrum of our daily life and medicine could be no exemption. Herein we describe the latest developments in the use of A.I. algorithms for the diagnosis of skin conditions, including skin cancer. Additionally, we focus on the inherent weaknesses of these algorithms, as well as the framework, within which, these AI algorithms could be implemented in everyday clinical practice.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Τεχνητή Νοημοσύνη, Δερματολογία, Καρκίνος Δέρματος, Διάγνωση, Αυτοματοποιημένη Διάγνωση

KEY WORDS • Artificial Intelligence; Skin Cancer, Dermatology, Diagnosis, Automated Diagnosis

Η Τεχνητή Νοημοσύνη (Artificial Intelligence - AI) είναι ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο έρευνας το οποίο συμπεριλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα τομέων της καθημερινότητας. Το φάσμα αυτό εκτείνεται από την αναγνώριση φωνητικών εντολών έως την αυτοματοποίηση της εκπαίδευσης, τη βελτιστοποίηση των μεταφορών και του τομέα των ανανεώσιμων πηγών ενέργειας.¹⁻³ Η ιατρική δεν θα μπορούσε να είναι εξαίρεση: μια πλειάδα πρόσφατων επιστημονικών άρθρων διερευνούν τις εφαρμογές που θα μπορούσε να έχει το AI σε τομείς όπως η ακτινολογία, η ιστοπαθολογία, η οφθαλμολογία και άλλοι.⁴⁻⁶

Ο όρος “Τεχνητή Νοημοσύνη” (AI) αναφέρεται στην ανάπτυξη αυτοματοποιημένων υπολογιστικών συστημάτων τα οποία έχουν τη δυνατότητα να επιτελούν δράσεις οι οποίες κανονικά απαιτούν ανθρώπινη νοημοσύνη, όπως η οπτική αντίληψη, η αναγνώριση ομιλίας, η λήψη αποφάσεων και η μετάφραση μεταξύ διαφόρων γλωσσών.⁷ Ένας τομέας του AI είναι το “machine learning” (ML), ο οποίος αφορά στην επιστημονική μελέτη αλγορίθμων και στατιστικών μοντέλων που χρησιμοποιούνται από υπολογιστές προκειμένου να επιτελέσουν μια συγκεκριμένη λειτουργία, χωρίς να χρησιμοποιήσουν συγκεκριμένες

οδηγίες ως προς την επιτέλεση της λειτουργίας αυτής. Οι αλγόριθμοι ML χτίζουν ένα μαθηματικό μοντέλο βασισμένο σε δεδομένα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκπαίδευσή τους, προκειμένου να κάνουν προβλέψεις ή να λάβουν αποφάσεις, χωρίς να είναι συγκεκριμένα προγραμματισμένοι για αυτό το σκοπό.⁸ Αυτοί οι αλγόριθμοι ML είναι εκείνοι που έχουν βρει και τη μεγαλύτερη εφαρμογή στην ιατρική, ενώ τα τελευταία χρόνια, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει δώσει την έγκρισή του σε 64 αλγόριθμους τεχνητής νοημοσύνης προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη και οι 29 εξ αυτών είναι αλγόριθμοι ML (45%).⁹ Η συντριπτική πλειοψηφία των αλγορίθμων αυτών αφορούν σε εφαρμογές στην ακτινολογία, την οφθαλμολογία, την παθολογία και την επείγουσα ιατρική.

Σε αυτό το πλαίσιο, μια πλειάδα ερευνών και επιστημονικών δημοσιεύσεων έχει πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια, προκειμένου να προσδιορίσει το ρόλο που θα μπορούσαν να έχουν οι αλγόριθμοι Τεχνητής Νοημοσύνης στη διάγνωση του καρκίνου δέρματος καθώς και δερματολογικών παθήσεων εν γένει.¹⁰⁻¹⁶ Οι περισσότερες από τις έρευνες αυτές χρησιμοποιούν δερματοσκοπικές εικόνες προκειμένου να διερευνήσουν την επίδοση των αλγορίθμων ΑΙ για τη διάγνωση καρκίνου δέρματος. Η δερματοσκόπηση είναι μια ευρέως διαδεδομένη, μη επεμβατική, διαγνωστική μέθοδος, η οποία φαίνεται να υπερέρχει έναντι της απλής κλινικής εξέτασης για την διάγνωση του καρκίνου δέρματος.^{10,11} Ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα της δερματοσκόπησης, το οποίο την καθιστά ιδανική για τέτοιου είδους έρευνες είναι πως οι δερματοσκοπικές εικόνες λαμβάνονται σε απευθείας επαφή με το δέρμα, με *standardized* μεγέθυνση 10x, καθιστώντας κατ' αυτό τον τρόπο μη αναγνωρίσιμες τις βλάβες δέρματος, προστατεύοντας κατ' αυτό τον τρόπο τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών.

Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών δείχνουν ότι οι αλγόριθμοι Τεχνητής Νοημοσύνης είναι πολλά υποσχόμενοι, δείχνοντας μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του καρκίνου δέρματος, συγκρινόμενοι ακόμα και με ειδικούς για τη διάγνωση του καρκίνου δέρματος.¹²⁻¹⁴ Ωστόσο, αντίστοιχες έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια έχουν αποκαλύψει πως οι αλγόριθμοι αυτοί έχουν κάποιες σημαντικές εγγενείς αδυναμίες, οι οποίες θα πρέπει να υπερκεραστούν προτού ενσωματωθούν στην καθημερινή κλινική πράξη.¹⁵⁻¹⁷

Συγκεκριμένα, έχει δειχτεί πως οι αλγόριθμοι Τε-

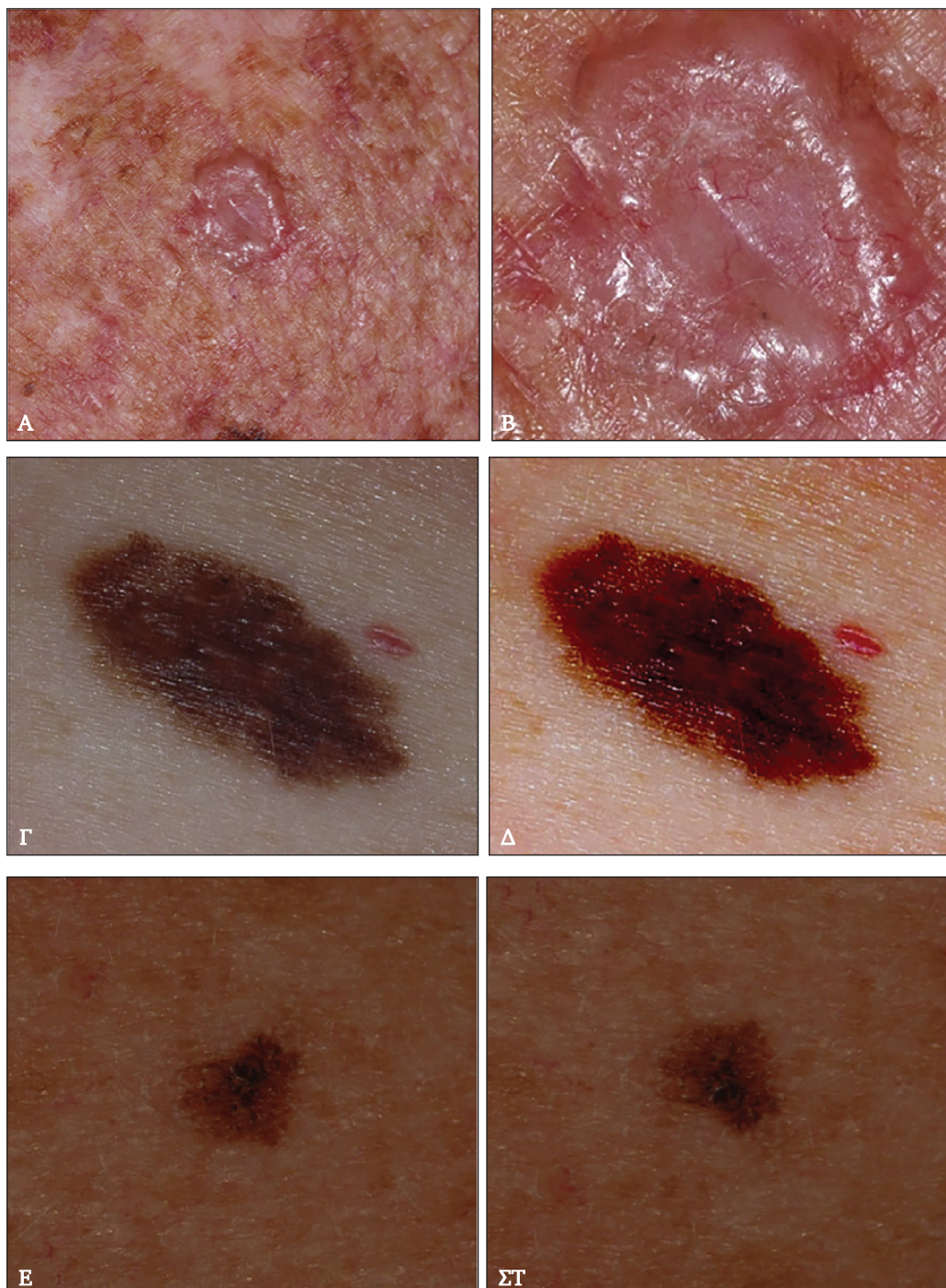
χνητής Νοημοσύνης για τη διάγνωση του καρκίνου δέρματος μπορούν να κάνουν λάθος διάγνωση, ταξινομώντας εμφανώς καλοήθεις βλάβες στη δερματοσκόπηση ως κακοήθεις, αν προστεθούν στην εικόνα "pen markings", δηλαδή σημάδια από στυλό περιμετρικά της βλάβης, ως να έχει μαρκαριστεί για χειρουργική εξαίρεση.¹⁷

Επιπροσθέτως, έχει φανεί πως οι αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης επηρεάζονται τόσο από το zoom των εικόνων οι οποίες κατατίθενται σε αυτούς, όσο και από ενδεχόμενη περιστροφή των εικόνων, ή αλλαγή του contrast της εικόνας.^{15,16} (Εικόνα 1)

Ένα ερώτημα το οποίο τίθεται συχνά αφορά στο τι εξυπηρετεί η μελέτη των αλγορίθμων Τεχνητής Νοημοσύνης για τη διάγνωση του καρκίνου δέρματος. Κατά πόσο χρειαζόμαστε τους αλγόριθμους Τεχνητής Νοημοσύνης για τη διάγνωση του καρκίνου δέρματος, και εν τέλει, αν η χρήση τους θα αποδειχθεί χρήσιμη για τον ασθενή και αν θα εξυπηρετήσει τον τελικό στόχο, ήτοι την καλύτερη παροχή φροντίδας στον ασθενή.

Σε αυτό το σημείο χρειάζεται να προβούμε σε κάποιες παραδοχές και να αναγνωρίσουμε κάποιες αληθείς προκλήσεις που αντιμετωπίζουμε ως κλινικοί ιατροί αναφορικά με τη διάγνωση του καρκίνου δέρματος. Η πλειονότητα των μελανωμάτων, περί το 75%, δεν διαγιγνώσκονται αρχικά από τους δερματολόγους, αλλά εντοπίζεται από τον ίδιο τον ασθενή ή κάποιο μέλος της οικογένειάς του.¹⁸⁻²³ Επιπλέον, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν θα λάβει ποτέ εξειδικευμένη δερματολογική φροντίδα, λόγω περιορισμένης πρόσβασης.²⁴ Ενώ, τέλος, η διαγνωστική μας ακρίβεια ως δερματολόγοι για τη διάγνωση του μελανώματος δεν είναι εξαιρετικά υψηλή.²⁵ Η εφαρμογή των αλγορίθμων Τεχνητής Νοημοσύνης θα μπορούσε ενδεχομένως να άρει κάποιους από αυτούς τους περιορισμούς, ειδικά εάν μπορούσαν να γίνουν ευρέως διαθέσιμες, ενσωματωμένες σε εφαρμογές έξυπνων κινητών τηλεφώνων επί παραδείγματι.

Ωστόσο, σε αυτό το σημείο υπεισέρχεται ένα εξαιρετικά σημαντικό ερώτημα, το οποίο κατά την άποψή μας θα πρέπει να απαντηθεί από την επιστημονική κοινότητα. Έστω ότι σε λίγα χρόνια δημιουργούνται αλγόριθμοι Τεχνητής Νοημοσύνης με σχεδόν τέλεια διαγνωστική ακρίβεια, σε ποιους θα απευθύνεται ένα τόσο ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο; Άραγε θα πρέπει να είναι διαθέσιμο σε όλους, ακόμα και στο ευρύ κοινό; Και σημαντικότερα, κατά την Ιπποκρατική θεώρηση, η χρήση του θα επιφέρει περισσότερο όφελος από ότι ζημία; Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια διαρκής αύξηση του αριθμού



Εικόνα 1 – Μεταβολή της ταξινόμησης βλαβών ενός αλγόριθμου Τεχνητής Νοημοσύνης μέσω χειρισμού της εικόνας.^{15,40} (A, B) Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Η αρχική εικόνα μεταβλήθηκε αυξάνοντας τη μεγέθυνση, κάνοντας τον αλγόριθμο να δώσει διαφορετική ταξινόμηση. Στην εικόνα (A) το αποτέλεσμα του αλγόριθμου ήταν εφηλίδα (99.2% confidence) ενώ στην εικόνα (B) βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (96.9% confidence). (Γ, Δ) Μελάνωμα. Στην αρχική εικόνα (Γ) μεταβλήθηκε η φωτεινότητα και η αντίθεση (Δ). Ο αλγόριθμος έκανε διαφορετικό classification στις δύο εικόνες με την εικόνα (Γ) να ταξινομείται ως μελάνωμα (99% confidence) ενώ η εικόνα (Δ) ταξινομήθηκε ως αιμαγγείωμα (98% confidence). (Ε, ΣΤ) Μελάνωμα. Η αρχική εικόνα (Ε) μεταβλήθηκε αλλάζοντας τον προσανατολισμό της βλάβης (ΣΤ) και ο αλγόριθμος αντίστοιχα μετέβαλε την ταξινόμηση του. Η αρχική εικόνα ταξινομήθηκε ως εφηλίδα (74% confidence), μελάνωμα (12% confidence), σπίλος (5% confidence), ενώ η εικόνα (ΣΤ) ταξινομήθηκε ως μελάνωμα (40.5% confidence), εφηλίδα (32% confidence), σπίλος (24% confidence). Όλες οι εικόνες προέρχονται από το International Skin Imaging Collaboration Archive (<https://isicarchive.com/#images>, dataset name: 2018 JID Editorial Images)

μελανωμάτων που διαγιγνώσκονται ετησίως, ενώ η θνητότητα από το μελάνωμα παραμένει σταθερή, ενώ εσχάτως, για πρώτη φορά σε διάρκεια δεκαετιών, παρατηρείται μείωση της.²⁶ Αντίστοιχη είναι η τάση και για τη διάγνωση των μη-μελανοκυτταρικών καρκίνων δέρματος.^{27,28} Κατά την άποψή μας, η μείωση της θνητότητας του μελανώματος και των άλλων καρκίνων δέρματος οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στις νέες, στοχευμένες, συστηματικές θεραπείες,^{29,30} ενώ η αύξηση στον επιπολασμό του καρκίνου δέρματος οφείλεται σε 3 σημαντικούς παράγοντες: 1. Το προσδόκιμο ζωής, ειδικά στις δυτικές κοινωνίες αυξάνεται διαρκώς και αναμένεται να διατηρήσει την ίδια τάση καθ' όλο τον 21^ο αιώνα³¹ 2. Η ευαισθησία και η ειδικότητα μας, ως κλινικών ιατρών έχει βελτιωθεί σημαντικά με την προσθήκη νέων διαγνωστικών εργαλείων, όπως η δερματοσκόπηση και το Reflectance Confocal Microscopy,^{10,11,32} και 3. Σημαντικό ρόλο στην προαναφερθείσα αύξηση της διάγνωσης παίζει το diagnostic drive, η διαρκής ώθηση για τη διάγνωση όλο και μικρότερων μελανωμάτων, όλο και πιο πρώιμων καρκίνων δέρματος.³³⁻³⁵

Το ερώτημα το οποίο εγείρεται ωστόσο είναι αν διαγιγνώσκοντας καρκίνους δέρματος σε εξαιρετικά πρώιμο στάδιο, ή καρκίνους οι οποίοι θα είχαν αμφίβολη επίπτωση στο προσδόκιμο ή στην ποιότητα ζωής ενός ασθενούς κάνουμε περισσότερο καλό παρά κακό.³⁵⁻³⁷ Σε αυτό το πλαίσιο έγκειται και το αν η υπερβολική χρήση της τεχνολογίας και των πλέον εξελιγμένων διαγνωστικών εργαλείων μπορεί να οδηγήσει σε αντίθετα από τα επιθυμητά αποτελέσματα. Δηλαδή, εάν και κατά πόσον η χρήση της τεχνολογίας μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση «ακίνδυνων» καρκίνων δέρματος, οι οποίοι ενδεχομένως δεν θα προκαλούσαν σοβαρές, ή και καμία επίπτωση στον ασθενή εάν δεν ήμασταν τόσο ικανοί στην ανίχνευση τους, ερωτήματα αντίστοιχα με αυτά που εγείρονται και στο screening για τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη.^{35,38} Τι μπορεί να συμβεί αντίστοιχα εάν ένα τόσο ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο, με τη δυνατότητα να ανιχνεύει την παραμικρή μεταβολή σε μέγεθος, σχήμα, ή χρώμα μιας βλάβης δέρματος, βρεθεί στα χέρια δισεκατομμυρίων ασθενών. Η πίεση στα συστήματα υγείας θα μπορούσε να είναι τρομακτική, για την διάγνωση καρκίνων με αμφίβολη κακοήγη πρόγνωση (uncertain malignant potential) ενώ ταυτόχρονα το όφελος που θα αποκόμιζαν οι ασθενείς περιορισμένο.

Τέλος, σε όλα τα προαναφερθέντα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και ο ρόλος των ιατρών, ως κάτι περισσότερο από ανθρώπους οι οποίοι απλά διαγιγνώ-

σκουν και θεραπεύουν μια βλάβη δέρματος, ειδικά όταν αυτή η βλάβη είναι καρκίνος δέρματος. Η σχέση εμπιστοσύνης ιατρού-ασθενούς είναι ενδεχομένως ένα από τα σημαντικότερα βήματα στην παροχή φροντίδας του ασθενούς, πολλώ δε μάλλον, του ασθενούς με καρκίνο. Η χρήση των νέων τεχνολογιών, ειδικά εάν μας κάνουν καλύτερους κλινικούς ιατρούς, είναι παραπάνω από ευπρόσδεκτη, μόνο όμως ενταγμένες σε ένα πλαίσιο στο οποίο θα μπορέσουμε να παρέχουμε καλύτερη φροντίδα στους ασθενείς μας.³⁹

Καταλήγοντας, η πρόοδος της τεχνολογίας έχει αναμφισβήτητα προσφέρει ανεκτίμητες υπηρεσίες στο ανθρώπινο γένος και το ίδιο αναμένεται να γίνει και με την Τέταρτη Βιομηχανική Επανάσταση, όπου κυρίαρχο ρόλο θα διαδραματίζουν οι αλγόριθμοι Τεχνητής Νοημοσύνης. Αναμένουμε πως η χρήση αυτής της νέας τεχνολογίας θα διαδραματίσει εξίσου σημαντικό ρόλο και στην Ιατρική, και στη δερματολογία συγκεκριμένα. Κατά τη γνώμη μας ωστόσο, θα πρέπει να είναι η επιστημονική κοινότητα εν τω συνόλω η οποία θα καθορίσει τα πλαίσια χρήσης των αλγορίθμων Τεχνητής Νοημοσύνης, ώστε εν τέλει, οι κλινικοί ιατροί, υποβοηθούμενοι από εφαρμογές Τεχνητής Νοημοσύνης, θα μπορούν διαρκώς βελτιούμενα, να «Ωφελείν, η μη βλάπτειν».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pedro F, Subosa M, Rivas A, Valverde P. Artificial intelligence in education: challenges and opportunities for sustainable development. *MINISTERIO DE EDUCACION*. 2019.
- Liao L, Patterson DJ, Fox D, Kautz H. Learning and inferring transportation routines. *Artificial Intelligence*. 2007; 171(5-6):311-331. doi:10.1016/j.artint.2007.01.006.
- Jha SK, Bilalovic J, Jha A, Patel N, Zhang H. Renewable energy: Present research and future scope of Artificial Intelligence. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2017; 77:297-317. doi:10.1016/j.rser.2017.04.018.
- Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews Cancer*. 2018; 18(8):500-510. doi:10.1038/s41568-018-0016-5.
- Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16(11):703-715.
- Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019; 103(2):167.
- Artificial Intelligence. Oxford Dictionary. <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/oi/authority.20110803095426960>. Accessed February 9, 2020.

8. Bishop CM. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer; 2006.
9. Benjamens S, Dhunoo P, Mesko B. The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database. *npj Digital Medicine*. September 2020;1-8. doi:10.1038/s41746-020-00324-0.
10. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (12).
11. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Visual inspection and dermoscopy, alone or in combination, for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD011901. doi:10.1002/14651858.CD011901.pub2.
12. Michael A Marchetti MD, Konstantinos Liopyris MD, Stephen W Dusza D, et al. Computer Algorithms Show Potential for Improving Dermatologists' Accuracy to Diagnose Cutaneous Melanoma; Results of ISIC 2017. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 1-18. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.016.
13. Tschandl P, Codella N, Akay BN, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(7):938-947. doi:10.1016/S1470-2045(19)30333-X.
14. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1836-1842. doi:10.1093/annonc/mdy166.
15. Navarrete-Dechent C, Dusza SW, Liopyris K, et al. Automated Dermatological Diagnosis: Hype or Reality? *J Invest Dermatol*. 2018;138(10): 2277-2279. doi:10.1016/j.jid.2018.04.040.
16. Cristian Navarrete-Dechent MD, Konstantinos Liopyris MD, Michael A Marchetti MD. Multiclass artificial intelligence in dermatology - progress but still room for improvement. *J Invest Dermatol*. 2020;1-15. doi:10.1016/j.jid.2020.06.040.
17. Winkler JK, Fink C, Toberer F, et al. Association Between Surgical Skin Markings in Dermoscopic Images and Diagnostic Performance of a Deep Learning Convolutional Neural Network for Melanoma Recognition. *JAMA Dermatol*. 2019; 155(10):1135-1141.
18. Brady MS, Oliveria SA, Christos PJ, et al. Patterns of detection in patients with cutaneous melanoma. *Cancer*. 2000; 89(2):342-347. doi:10.1002/1097-0142(20000715)89:2<342::aid-cnrcr19>3.0.co;2-p.
19. Carli P, De Giorgi V, Palli D, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol*. 2003; 139(5):607-612. doi:10.1001/archderm.139.5.607.
20. Epstein DS, Lange JR, Gruber SB, Mofid M, Koch SE. Is physician detection associated with thinner melanomas? *JAMA*. 1999; 281(7):640-643. doi:10.1001/jama.281.7.640.
21. Schwartz JL, Wang TS, Hamilton TA, et al. Thin primary cutaneous melanomas: associated detection patterns, lesion characteristics, and patient characteristics. *Cancer*. 2002; 95(7):1562-1568. doi:10.1002/cncr.10880.
22. Körner A, Coroiu A, Martins C, Wang B. Predictors of skin self-examination before and after a melanoma diagnosis: the role of medical advice and patient's level of education. *Int Arch Med*. 2013;6(1):8. doi:10.1186/1755-7682-6-8.
23. Avilis-Izquierdo JA, Molina-Lopez I, Rodrguez-Lomba E, et al. Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(5):967-974. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.009.
24. Lakhani NA, Saraiya M, Thompson TD, et al. Total body skin examination for skin cancer screening among U.S. adults from 2000 to 2010. *Prev Med*. 2014; 61:75-80. doi:10.1016/j.ypmed.2014.01.003.
25. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67(1):54-59. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.019.
26. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
27. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1081-1086. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1187.
28. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*. 2012; 166(5):1069-1080. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x.
29. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, et al. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(4): 367-402. doi:10.6004/jnccn.2019.0018.
30. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 79(6):1089-1100.e17. doi:10.1016/j.jaad.2018.07.004.
31. PhD VK, PhD JEB, PhD CDM, PhD GL, PhD KF, FMedSci PME. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *The Lancet*. 2017; 389(10076):1323-1335. doi:10.1016/S0140-6736(16)32381-9.
32. Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. Cochrane Skin Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;170(4):802-805. doi:10.1002/14651858.CD013190.
33. Weinstock MA, Lott JP, Wang Q, et al. Skin biopsy utilization and melanoma incidence among Medicare beneficiaries. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(4):949-954. doi:10.1111/bjd.15077.

34. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(14):1378-1386. doi:10.1056/NEJMsr1905447.
35. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(9):605-613. doi:10.1093/jnci/djq099.
36. Linos E, Chren MM. Is screening for basal cell carcinoma worthwhile? Too soon to tell. *British Journal of Dermatology*. 2016; 174(6):1181-1182. doi:10.1111/bjd.14706.
37. Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, et al. Treatment of Nonfatal Conditions at the End of Life. *JAMA Intern Med*. 2013;173(11):1006-1012. doi:10.1001/jamainternmed.2013.639.
38. Hofmann BM. Too much technology. *BMJ: British Medical Journal*. 2015;350:h705. doi:10.1136/bmj.h705.
39. Lallas A, Argenziano G. Artificial intelligence and melanoma diagnosis: ignoring human nature may lead to false predictions. *Dermatol Pract Concept*. October 2018;249-251. doi:10.5826/dpc.0804a01.
40. Han SS, Kim MS, Lim W, et al. Classification of the Clinical Images for Benign and Malignant Cutaneous Tumors Using a Deep Learning Algorithm. *J Invest Dermatol*. 2018; 138(7):1529-1538. doi:10.1016/j.jid.2018.01.028.

Αλληλεπικοινωνία: Κ. Λιοπούρης

Ι. Δραγούμη 5,

Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός 16121

email: konstantinosliopyris@gmail.com

Για την έγκαιρη **ΘΕΡΑΠΕΙΑ** του **ΟΞΕΟΣ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ**
σε ενήλικες ανοσοεπαρκείς ασθενείς¹

Brivir[®]
BRIVUDIN

**Γρήγορη
& Αποτελεσματική
δράση με...**

**δισκίο
την ημέρα¹**



Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία ή πρόκειται να λάβουν (μέσα σε χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων) αντικαρκινική χημειοθεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (5-FU) συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων (π.χ. καπεσιταβίνη, και τεγαφούρη) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλων 5-φθοριοπυριμιδινών (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8), και πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων πριν αρχίσει η θεραπεία με φάρμακα της ομάδας 5-φθοριοπυριμιδίνης.

Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία με φλουκυτοσίνη (ένα προφάρμακο της 5-φθοριουρακίλης).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ βριβουδίνης και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU, τεγαφούρη, φλουκυτοσίνη κ.α.) είναι δυνητικά θανατηφόρα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί μετά από αυτήν τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά το πέρας της θεραπείας με βριβουδίνη και την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα της ομάδας των φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU, τεγαφούρη, φλουκυτοσίνη κ.α.) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8).

Σε περίπτωση λανθασμένης χορήγησης της βριβουδίνης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία, η χορήγηση όλων των σκευασμάτων πρέπει να διακοπεί, και να ληφθούν αποελεαστικά μέτρα για τη μείωση της τοξικότητας των φαρμάκων της ομάδας φθοριοπυριμιδίνης: Άμεση εισαγωγή σε νοσοκομείο και λήψη όλων των μέτρων πρόληψης συστηματικών λοιμώξεων και αφυδάτωσης. Θα πρέπει να έρχονται σε επικοινωνία με ειδικά κέντρα δηλητηριάσεων (αν υπάρχουν) το συντομότερο δυνατόν για να βρεθεί η κατάλληλη αντιμετώπιση έναντι της τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ: 1. Smrc Brivir.

Για την πλήρη λίστα των ΑΕ, των αντενδείξεων και των προφυλάξεων κατά τη χρήση, παρακαλώ όπως συμβουλευθείτε την Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται στις επόμενες σελίδες του εντύπου.



Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E. - Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Αττική, Τ.: 210 8316111-13, F.: 210 8317343,
info@menarini.gr, www.menarini.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

GR-BR-5-03-2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. BRIVIR Βριβουδίνη. 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: BRIVIR 125mg δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε δισκίο περιέχει 125 mg βριβουδίνης. Έκδοχο με γνωστή δράση: μονοϋδρική λακτόζη. Κάθε δισκίο περιέχει 37 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Δισκία. Λευκά ή υπόλευκα δισκία με επίπεδες επιφάνειες. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις: Έγκαιρη θεραπεία του οξέος έρπητος ζωστήρος σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης. Δοσολογία: Στους ενήλικες χορηγείται (1) δισκίο Brivir μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα και κατά προτίμηση εντός 72 ωρών από την εμφάνιση των δερματικών εκδηλώσεων (γενικά με την εμφάνιση εξανθήματος) ή σε 48 ώρες από την εμφάνιση της πρώτης φλύκταινας. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινωθούν κατά την 7 ημερών διάρκεια θεραπείας, πρέπει να συσταθεί στον ασθενή να συμβουλευτεί τον γιατρό του. Το φάρμακο ενδείκνυται για σύντομης διάρκειας θεραπεία. Επιπλέον η θεραπεία αυτή μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας σε ασθενείς άνω των 50 ετών, στη συνήθη ανωτέρω αναφερόμενη δοσολογία (1 δισκίο-μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες). Μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας (7 ημέρες) δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται δεύτερος κύκλος. *Ειδικοί πληθυσμοί: Ηλικιωμένοι ασθενείς:* Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. *Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια:* Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στη συστηματική έκθεση στη βριβουδίνη ως συνέπεια νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας. Επομένως δεν απαιτείται της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, όπως επίσης και σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε επίσης παράγραφο 5.2). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Το Brivir αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών, αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.3). *Τρόπος χορήγησης:* Από του στόματος χρήση. Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση της βριβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). 4.3. Αντενδείξεις: Αντικαρκινική χημειοθεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες: Η χρήση της βριβουδίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία με λαβόνη (μέσα σε χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων) αντικαρκινική χημειοθεραπεία με σκευάσματα, τα οποία περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (5-FU), συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων (π.χ. καπεσιταβίνη, ταγαφούρη) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλων 5-φθοριοπυριμιδινών (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3. Ασθενείς με ανοσοεπάρκεια, 4.4., 4.5 και 4.8). *Αντιμυκητιασική θεραπεία με φλουκτοσίνη:* Η βριβουδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό αντιμυκητιασική θεραπεία με φλουκτοσίνη επειδή αυτή είναι η προφάρμακο της 5-φθοριουρακίλης (5-FU) (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). **Η αλληλεπίδραση μεταξύ βριβουδίνης και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU κ.α.) είναι δυνητικά θανατηφόρα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).** Ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια: Η βριβουδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια όπως αυτούς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό αντικαρκινική χημειοθεραπεία, ή ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή. *Παιδιά:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της βριβουδίνης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί και συνεπώς δεν ενδείκνυται η χρήση του. *Υπερτασιοσθένια:* Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις υπερτασιοσθένιας στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα (αν τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κύση και γαλουχία: Η βριβουδίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.6.). 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: **Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία ή πρόκειται να λάβουν (μέσα σε χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων) αντικαρκινική χημειοθεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (5-FU) συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων (π.χ. καπεσιταβίνη, και ταγαφούρη) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλων 5-φθοριοπυριμιδινών (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8), και πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων πριν αρχίσει η θεραπεία με φάρμακα της ομάδας 5-φθοριοπυριμιδίνης. Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό αντιμυκητιασική θεραπεία με φλουκτοσίνη (ένα προφάρμακο της 5-φθοριουρακίλης). **Η αλληλεπίδραση μεταξύ βριβουδίνης και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU, ταγαφούρη, φλουκτοσίνη κ.α.) είναι δυνητικά θανατηφόρα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).** **Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί μετά από αυτήν τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά το πέρας της θεραπείας με βριβουδίνη και την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα της ομάδας των φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU, ταγαφούρη, φλουκτοσίνη κ.α.) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8).** Σε περίπτωση λανθασμένης χορήγησης της βριβουδίνης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία, η χορήγηση όλων των σκευασμάτων πρέπει να διακοπεί, και να ληφθούν αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση της τοξικότητας των φαρμάκων της ομάδας φθοριοπυριμιδίνης: Άμεση εισαγωγή σε νοσοκομείο και λήψη όλων των μέτρων πρόληψης συστηματικών λοιμώξεων και αφυδάτωσης. Θα πρέπει να ερχόνται σε επικοινωνία με ειδικά κέντρα δηλητηριάσεων (αν υπάρχουν) το συντομότερο δυνατόν για να βρεθεί η κατάλληλη αντιμετώπιση έναντι της τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8). Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται όταν οι δερματικές εκδηλώσεις έχουν πλήρως αναπτυχθεί. Η βριβουδίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με χρόνιες ηπατικές παθήσεις, όπως ηπατίτιδα. Στοιχεία μετά την κυκλοφορία δείχνουν ότι η επέκταση της θεραπείας πέρα από τη συνιστώμενη διάρκεια των 7 ημερών αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατίτιδας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8). Δεδομένου ότι μεταξύ των εκδόχων υπάρχει και λακτόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση (δυνητικά θανατηφόρα) μεταξύ της βριβουδίνης και των φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU, ταγαφούρη, φλουκτοσίνη κ.α. έχει περιγραφεί (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8). Η αλληλεπίδραση αυτή, η οποία οδηγεί σε αυξημένη τοξικότητα των φθοριοπυριμιδινών, είναι δυνητικά θανατηφόρα. Η βριβουδίνη μέσω του κύριου μεταβολίτη της, της βρωμοβινυλικής ουρακίλης (BVU), εξασκεί μη αναστρέψιμη αναστολή της διϋδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD), ένα ένζυμο που ρυθμίζει τον μεταβολισμό τόσο των φυσικών νουκλεοσιδίων (π.χ. της θυμιδίνης) όσο και των φαρμάκων με βάση την πυριμιδίνη (φθοριοπυριμιδίνες) όπως η καπεσιταβίνη ή η 5-φθοριουρακίλη (5-FU). Ως αποτέλεσμα της ενζυμικής αυτής αναστολής εκδηλώνεται παρατεταμένη και ενισχυμένη τοξικότητα σε φθοριοπυριμιδίνες. Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι σε υγιείς ενήλικες υπό θεραπευτική αγωγή με βριβουδίνη (125 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες), η πλήρης λειτουργική αποκατάσταση της δραστηριότητας του ενζύμου DPD επέρχεται 18 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Οπωσδήποτε η βριβουδίνη **δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς** οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία ή πρόκειται να λάβουν (μέσα σε χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων) αντικαρκινική χημειοθεραπεία με φάρμακα που περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (5-FU) συμπεριλαμβανομένων επίσης των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων τους (π.χ. καπεσιταβίνη, και ταγαφούρη) και συνδυασμό προϊόντων που περιέχουν αυτές τις δραστικές ουσίες ή φλουκτοσίνη άλλες φθοριοπυριμιδίνες (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8). Η βριβουδίνη σε αντι-παρκινονικά ντοπαμινεργικά φάρμακα που μπορεί να επιστρέψουν τη χορεία. Άλλες πληροφορίες: Δεν έχει αναφερθεί έντονη συνέργεια ή αναστολή του ηπατικού P450 ενζυμικού συστήματος. Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση της βριβουδίνης. 4.6. Κύση και γαλουχία: Η βριβουδίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν κάποια εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση. Εμβρυοτοξικές δράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε μεγάλες δοσολογίες. Παρόλα αυτά, η ασφάλεια του BRIVIR σε εγκύους δεν έχει αποδειχθεί. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το βριβουδίνη και ο κύριος μεταβολίτης της, η βρωμοβινυλική ουρακίλη (BVU) αποκρίνονται στο γάλα. 4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση της βριβουδίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε αυτοκίνητο, χειρίζεστε μηχανήματα ή εργάζεστε σε μη ασφαλή θέση πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία (βλέπε παράγραφο 4.8). 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Η βριβουδίνη χορηγήθηκε σε περισσότερους από 3.900 ασθενείς σε κλινικές μελέτες. Η πιο σοβαρή αντίδραση, που σπάνιας συμβαίνει, ήταν η ηπατίτιδα. Επίσης, αυτή η αντίδραση έχει καταγραφεί κατά τη διάρκεια ερευνών μετά την κυκλοφορία. Η μόνη συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση ήταν η ναυτία (2,1%). Οι επόμενες συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ασυνήθιστες και σπάνιες) ήταν εκείνες που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα και τις ψυχιατρικές διαταραχές SOC. Είναι επίσης φανερό από τα στοιχεία έρευνας μετά την κυκλοφορία ότι η βριβουδίνη επιδρά στο ΚΝΣ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ήταν οι αντίστοιχες κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης του προϊόντος, όπως είναι φανερό και από τα στοιχεία έρευνας μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα και το είδος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων συμφωνούν σε αυτές που εμφανίζονται σε άλλα αντιακτικά νουκλεοζιδια της ίδιας κατηγορίας. **Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών:** Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις της βριβουδίνης ανάλογα με το οργανικό σύστημα κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.**

περιέχει 37 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Δισκία. Λευκά ή υπόλευκα δισκία με επίπεδες επιφάνειες. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις: Έγκαιρη θεραπεία του οξέος έρπητος ζωστήρος σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης. Δοσολογία: Στους ενήλικες χορηγείται (1) δισκίο Brivir μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα και κατά προτίμηση εντός 72 ωρών από την εμφάνιση των δερματικών εκδηλώσεων (γενικά με την εμφάνιση εξανθήματος) ή σε 48 ώρες από την εμφάνιση της πρώτης φλύκταινας. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινωθούν κατά την 7 ημερών διάρκεια θεραπείας, πρέπει να συσταθεί στον ασθενή να συμβουλευτεί τον γιατρό του. Το φάρμακο ενδείκνυται για σύντομης διάρκειας θεραπεία. Επιπλέον η θεραπεία αυτή μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας σε ασθενείς άνω των 50 ετών, στη συνήθη ανωτέρω αναφερόμενη δοσολογία (1 δισκίο-μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες). Μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας (7 ημέρες) δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται δεύτερος κύκλος. *Ειδικοί πληθυσμοί: Ηλικιωμένοι ασθενείς:* Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. *Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια:* Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στη συστηματική έκθεση στη βριβουδίνη ως συνέπεια νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας. Επομένως δεν απαιτείται της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, όπως επίσης και σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε επίσης παράγραφο 5.2). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Το Brivir αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών, αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.3). *Τρόπος χορήγησης:* Από του στόματος χρήση. Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση της βριβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). 4.3. Αντενδείξεις: Αντικαρκινική χημειοθεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες: Η χρήση της βριβουδίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία με λαβόνη (μέσα σε χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων) αντικαρκινική χημειοθεραπεία με σκευάσματα, τα οποία περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (5-FU), συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων (π.χ. καπεσιταβίνη, ταγαφούρη) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλων 5-φθοριοπυριμιδινών (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3. Ασθενείς με ανοσοεπάρκεια, 4.4., 4.5 και 4.8). *Αντιμυκητιασική θεραπεία με φλουκτοσίνη:* Η βριβουδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό αντιμυκητιασική θεραπεία με φλουκτοσίνη επειδή αυτή είναι η προφάρμακο της 5-φθοριουρακίλης (5-FU) (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). **Η αλληλεπίδραση μεταξύ βριβουδίνης και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU κ.α.) είναι δυνητικά θανατηφόρα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).** Ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια: Η βριβουδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια όπως αυτούς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό αντικαρκινική χημειοθεραπεία, ή ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή. *Παιδιά:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της βριβουδίνης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί και συνεπώς δεν ενδείκνυται η χρήση του. *Υπερτασιοσθένια:* Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις υπερτασιοσθένιας στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα (αν τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κύση και γαλουχία: Η βριβουδίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.6.). 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: **Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία ή πρόκειται να λάβουν (μέσα σε χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων) αντικαρκινική χημειοθεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (5-FU) συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων (π.χ. καπεσιταβίνη, και ταγαφούρη) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλων 5-φθοριοπυριμιδινών (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8), και πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων πριν αρχίσει η θεραπεία με φάρμακα της ομάδας 5-φθοριοπυριμιδίνης. Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό αντιμυκητιασική θεραπεία με φλουκτοσίνη (ένα προφάρμακο της 5-φθοριουρακίλης). **Η αλληλεπίδραση μεταξύ βριβουδίνης και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU, ταγαφούρη, φλουκτοσίνη κ.α.) είναι δυνητικά θανατηφόρα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).** **Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί μετά από αυτήν τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά το πέρας της θεραπείας με βριβουδίνη και την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα της ομάδας των φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU, ταγαφούρη, φλουκτοσίνη κ.α.) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8).** Σε περίπτωση λανθασμένης χορήγησης της βριβουδίνης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία, η χορήγηση όλων των σκευασμάτων πρέπει να διακοπεί, και να ληφθούν αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση της τοξικότητας των φαρμάκων της ομάδας φθοριοπυριμιδίνης: Άμεση εισαγωγή σε νοσοκομείο και λήψη όλων των μέτρων πρόληψης συστηματικών λοιμώξεων και αφυδάτωσης. Θα πρέπει να ερχόνται σε επικοινωνία με ειδικά κέντρα δηλητηριάσεων (αν υπάρχουν) το συντομότερο δυνατόν για να βρεθεί η κατάλληλη αντιμετώπιση έναντι της τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8). Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται όταν οι δερματικές εκδηλώσεις έχουν πλήρως αναπτυχθεί. Η βριβουδίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με χρόνιες ηπατικές παθήσεις, όπως ηπατίτιδα. Στοιχεία μετά την κυκλοφορία δείχνουν ότι η επέκταση της θεραπείας πέρα από τη συνιστώμενη διάρκεια των 7 ημερών αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατίτιδας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8). Δεδομένου ότι μεταξύ των εκδόχων υπάρχει και λακτόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση (δυνητικά θανατηφόρα) μεταξύ της βριβουδίνης και των φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-FU, ταγαφούρη, φλουκτοσίνη κ.α. έχει περιγραφεί (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8). Η αλληλεπίδραση αυτή, η οποία οδηγεί σε αυξημένη τοξικότητα των φθοριοπυριμιδινών, είναι δυνητικά θανατηφόρα. Η βριβουδίνη μέσω του κύριου μεταβολίτη της, της βρωμοβινυλικής ουρακίλης (BVU), εξασκεί μη αναστρέψιμη αναστολή της διϋδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD), ένα ένζυμο που ρυθμίζει τον μεταβολισμό τόσο των φυσικών νουκλεοσιδίων (π.χ. της θυμιδίνης) όσο και των φαρμάκων με βάση την πυριμιδίνη (φθοριοπυριμιδίνες) όπως η καπεσιταβίνη ή η 5-φθοριουρακίλη (5-FU). Ως αποτέλεσμα της ενζυμικής αυτής αναστολής εκδηλώνεται παρατεταμένη και ενισχυμένη τοξικότητα σε φθοριοπυριμιδίνες. Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι σε υγιείς ενήλικες υπό θεραπευτική αγωγή με βριβουδίνη (125 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες), η πλήρης λειτουργική αποκατάσταση της δραστηριότητας του ενζύμου DPD επέρχεται 18 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Οπωσδήποτε η βριβουδίνη **δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς** οι οποίοι έλαβαν πρόσφατα ή βρίσκονται υπό θεραπεία ή πρόκειται να λάβουν (μέσα σε χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων) αντικαρκινική χημειοθεραπεία με φάρμακα που περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (5-FU) συμπεριλαμβανομένων επίσης των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων τους (π.χ. καπεσιταβίνη, και ταγαφούρη) και συνδυασμό προϊόντων που περιέχουν αυτές τις δραστικές ουσίες ή φλουκτοσίνη άλλες φθοριοπυριμιδίνες (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8). Η βριβουδίνη σε αντι-παρκινονικά ντοπαμινεργικά φάρμακα που μπορεί να επιστρέψουν τη χορεία. Άλλες πληροφορίες: Δεν έχει αναφερθεί έντονη συνέργεια ή αναστολή του ηπατικού P450 ενζυμικού συστήματος. Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση της βριβουδίνης. 4.6. Κύση και γαλουχία: Η βριβουδίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν κάποια εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση. Εμβρυοτοξικές δράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε μεγάλες δοσολογίες. Παρόλα αυτά, η ασφάλεια του BRIVIR σε εγκύους δεν έχει αποδειχθεί. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το βριβουδίνη και ο κύριος μεταβολίτης της, η βρωμοβινυλική ουρακίλη (BVU) αποκρίνονται στο γάλα. 4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση της βριβουδίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε αυτοκίνητο, χειρίζεστε μηχανήματα ή εργάζεστε σε μη ασφαλή θέση πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία (βλέπε παράγραφο 4.8). 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Η βριβουδίνη χορηγήθηκε σε περισσότερους από 3.900 ασθενείς σε κλινικές μελέτες. Η πιο σοβαρή αντίδραση, που σπάνιας συμβαίνει, ήταν η ηπατίτιδα. Επίσης, αυτή η αντίδραση έχει καταγραφεί κατά τη διάρκεια ερευνών μετά την κυκλοφορία. Η μόνη συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση ήταν η ναυτία (2,1%). Οι επόμενες συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ασυνήθιστες και σπάνιες) ήταν εκείνες που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα και τις ψυχιατρικές διαταραχές SOC. Είναι επίσης φανερό από τα στοιχεία έρευνας μετά την κυκλοφορία ότι η βριβουδίνη επιδρά στο ΚΝΣ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ήταν οι αντίστοιχες κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης του προϊόντος, όπως είναι φανερό και από τα στοιχεία έρευνας μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα και το είδος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων συμφωνούν σε αυτές που εμφανίζονται σε άλλα αντιακτικά νουκλεοζιδια της ίδιας κατηγορίας. **Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών:** Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις της βριβουδίνης ανάλογα με το οργανικό σύστημα κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.**

Οργανικό σύστημα	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ακοκκιοκυτταραιμία, ησιονοφιλία, αναιμία, λεμφοκυττάρωση,	Θρομβοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Άλλεργικές/αντιδράσεις υπερευαίσθησας(περιφερικό σίδημα και οίδημα της γλώσσας, χειλιών, βλεφάρων, λάρυγγα και προσώπου, κνησμός, εξάνθημα, αυξημένη εοιδόρωση, βήχας, δύσπνοια, βρογχόσπασμος		

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία, αγχώδης διαταραχή	Παραισθήσεις, συγχυτική κατάσταση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, υπνηλία, παραισθησία	Δυσουεσία, τρόμος	Διαταραχή ισορροπίας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Πόνος στο αυτί	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	Υπόταση	Αγγειίτιδα
Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Δυσπεψία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, τυμπανισμό, δυσκοιλιότητα		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Λιπώδες ήπαρ, αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Ηπατίτιδα, αύξηση της χολερυθρίνης στο αίμα	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές δέρματος και του υποδόριου ιστού				Εξάνθημα σταθερής έκθεσης, απολειπτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές μυοσκελετικού συστήματος			Όστικα άλγη	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Εξασθένηση, κόπωση, γριππώδης συνδρομή (αίσθημα κακουχίας, πυρετός, πόνος, ρίγη)		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: **Η βριβουδίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες της τάξεως των 5-φθοριοπυριμιδινών. Αυτή η αλληλεπίδραση, η οποία οδηγεί σε αύξηση της τοξικότητας των φθοριοπυριμιδινών, είναι δυνητικά θανατοφόρα (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 4.4 και 4.5).** Τα σημεία τοξικότητας με **φθοριοπυριμιδικά φάρμακα** περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια και σε σοβαρές περιπτώσεις στοματίτιδα, βλεννογονίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ουδετεροπενία και καταστολή του μυελού των οστών (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Ηπατοτοξικές δράσεις έχουν συμβεί σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία εμπειρία. Οι επιπτώσεις αυτές συνίστανται είτε σε χολοστατική ηπατίτιδα ή ηπατική κυτταρόλυση, χολοστατικό ίκτερο ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι περισσότερες περιπτώσεις ηπατίτιδας είχαν εμφανιστεί μεταξύ 3 και 28 ημερών μετά το τέλος της 7ης μέρες θεραπείας. Στοιχεία μετά την κυκλοφορία, δείχνουν ότι η παράταση της θεραπείας πέρα από την συστασμένη περίοδο των 7 ημερών αυξάνει τον κίνδυνο ηπατίτιδας. Παιδιατρικός πληθυσμός: Η βριβουδίνη δεν έχει μελετηθεί και δεν ενδείκνυται στα παιδιά. Έτσι το προφίλ ασφαλείας στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστο. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-11562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **4.9. Υπερδοσολογία:** Δεν έχει αναφερθεί οξεία υπερδοσολογία με τη βριβουδίνη. Μετά από εκούσια ή τυχαία υπέρβαση της δόσης πρέπει να εφαρμοσθεί κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Αντιικό. ATC code J05AB15. Η βριβουδίνη, το δραστικό συστατικό του BRIVIR, είναι ένα από τα πλέον δραστικά ανάλογα νουκλεοσιδίων που αναστέλλει τον αναδιπλασιασμό του ιού του έρπητα ζωστήρα (VZV). Ιδιαίτερα ευαίσθητα είναι τα κλινικά στελέχη VZV. Σε μολυσμένα με ιού κύτταρα, η βριβουδίνη υφίσταται συνεχώς φωσφορυλιώσεις καταλήγοντας σε τριφωσφορική βριβουδίνη, το οποίο είναι υπεύθυνο για την αναστολή του αναδιπλασιασμού του ιού (VZV). Η ενδοκυτταρική μετατροπή της βριβουδίνης στα φωσφορυλιωμένα παράγωγα καταλύεται με κωδικοποιημένα ένζυμα του ιού κυρίως κινάση της θυμιδίνης. Η φωσφορυλίωση συμβαίνει μόνο στα μολυσμένα κύτταρα, γεγονός που δικαιολογεί τη μεγάλη εξειδίκευση της βριβουδίνης ενάντια στο στόχο του ιού. Η τριφωσφορική βριβουδίνη, άπαξ και σχηματιστεί στα μολυσμένα με τον ιό κύτταρα, παραμένει ενδοκυτταρική για περισσότερο από 10 ώρες και αντιδρά με την DNA-πολυμεράση του ιού. Η αντίδραση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την ισχυρή αναστολή του αναδιπλασιασμού. Ο μηχανισμός αντίστασης βασίζεται στην έλλειψη της κινάσης της θυμιδίνης (TK) του ιού. Όμως σύμφωνα με την κλινική πρακτική προαπαιτούμενο για ανάπτυξη ανθεκτικότητας είναι η χρόνια αντιική θεραπεία και η ανοσοανεπάρκεια του ασθενούς, συνθήκες οι οποίες είναι απίθανο να παρατηρηθούν υπό τις απαιτούμενες ενδείξεις και δοσολογία. Συγκέντρωση της βριβουδίνης ικανή να εμποδίσει *in vitro* τον αναδιπλασιασμό του ιού (IC50) αντιστοιχεί με 0,001 μg/ml (εύρος 0,0003-0,003 μg/ml). Επομένως, η βριβουδίνη είναι περίπου 200-1.000 φορές ισχυρότερο από την ακυκλοβίρη και την πενακλόβιρη στην *in vitro* αναστολή του αναδιπλασιασμού του ιού (VZV). Η συγκέντρωση της βριβουδίνης του πλάσματος ασθενών που παίρνουν τη συστασμένη δοσολογία (125 mg από του στόματος) έχει μέγιστη τιμή (C_{ssmax}) 1,7 μg/ml (δηλ. 1.000 φορές την IC50 *in vitro*) και ελάχιστη τιμή (C_{ssmin}) 0,06 μg/ml (δηλ. τουλάχιστον 60 φορές την IC50). Η βριβουδίνη έχει πολύ ταχεία έναρξη δράσης σε συνθήκες ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού, επιτυγχάνοντας 50% αναστολή του αναδιπλασιασμού του μέσα σε 1 ώρα από την έκθεσή του στο φάρμακο. Η βριβουδίνη εμφανίζει επίσης αντική δραστηριότητα σε πειράματα με ζώα που επιμολύνθηκαν είτε με τον ιό Simian (πίθηκοι) ή απλό ερπητοϊό τύπου 1 (ποντίκια και ινδικά χοιρίδια). Η βριβουδίνη είναι δραστική στον ιό του απλού έρπητα τύπου 1, ενώ δεν εμφανίζει σημαντική δραστηριότητα στον ιό του απλού έρπητα τύπου 2. Η αναστολή του αναδιπλασιασμού του ιού αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα του BRIVIR στην επίτευξη της υποχώρησης των δερματικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που βρίσκονται στο αρχικό στάδιο του έρπητα ζωστήρα. Η μεγάλη *in vitro* αντική δραστηριότητα της βριβουδίνης αντανακλάται στο σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα που παρατηρείται από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την επούλωση της τελευταίας φλύκταινας συγκριτικά με κλινικές μελέτες με ακυκλοβίρη. Ο μέσος χρόνος μειώνεται κατά 25% με βριβουδίνη (13,5 ώρες) σε σχέση με την ακυκλοβίρη (18 ώρες). Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης μερμηθητικής νευραλγίας (PHN) είναι 25% μικρότερος με βριβουδίνη (33% των ασθενών ανέφεραν PHN) σχετικά με την ακυκλοβίρη (43% των ασθενών που εμφάνισαν PHN) σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια άνω των 50 ετών που έπαιρναν θεραπεία για έρπητα ζωστήρα. **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Απορρόφηση:** Η βριβουδίνη απορροφάται ταχέως μετά από στοματική χορήγηση του BRIVIR. Η βιοδιαθεσιμότητα της βριβουδίνης είναι περίπου 30% της χορηγούμενης από του στόματος δόσης, εξαιτίας του σημαντικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση της βριβουδίνης στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση 125 mg είναι 1,7 μg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση και επιτυγχάνεται σε 1 ώρα από τη χορήγηση. Η τροφή ελάχιστα καθυστερεί την απορρόφηση της βριβουδίνης αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική ποσότητα του απορροφούμενου φαρμάκου. **Κατανομή:** Η βριβουδίνη κατανέμεται εκτεταμένα στους ιστούς, όπως αποδεικνύεται από τον μεγάλο όγκο κατανομής (75 l). Η βριβουδίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>95%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. **Βιομετασχηματισμός:** Η βριβουδίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα και ταχέως μέσω του ενζύμου φωσφορυλάση της πυριμιδίνης, το οποίο διασπά την ομάδα του σακχάρου απελευθερώνοντας τη βρωμοβινυλική ουρακίλη (BVU), ένα μεταβολίτη χωρίς αντική δράση. Η BVU είναι ο μόνος μεταβολίτης που ανιχνεύεται στο πλάσμα των ασθενών και η μέγιστη τιμή συγκέντρωσής του στο πλάσμα είναι περίπου 1,73 m2 επιφάνεια σώματος αντίστοιχα) και ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Class A-B) είναι συγκρίσιμες με αυτές της ομάδας ελέγχου και επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας. **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Προκλινικά δεδομένα βασισμένα σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, γενotoxicότητας, πιθανής καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική, δεν έδειξαν ειδικό κίνδυνο σε βραχυχρόνια χορήγηση. Προκλινικές δράσεις οξείας και χρόνιας τοξικότητας παρατηρήθηκαν σε βραχυχρόνιες μελέτες κατά την έκθεση σε σημαντικά μεγαλύτερη δοσολογία από τη μέγιστη που χορηγείται στον άνθρωπο. Δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα με ημερήσια δοσολογία παραπλήσια της χορηγούμενης κλινικά, δεν θεωρείται ότι έχουν σημασία για βραχυχρόνια χορήγηση στον άνθρωπο. Το όργανο στόχος για τοξικότητα σε όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν σε προκλινικές μελέτες ήταν το ήπαρ. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1. Κατάλογος εκδόχων:** Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη, ποβιδόνη K24-27 και στεατικό μαγνήσιο. **6.2. Ασυμβατότητες:** Δεν έχουν αναφερθεί. **6.3. Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάξτε το blister μέσα στο κουτί για να προστατεύεται από το φως. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτή:** α) Φύση του περιεχτή: Blister αποτελούμενο από αδιαφανές, σκληρό PVC και αλουμινοφύλλο. β) Περιεχόμενο των συσκευασιών: Συσκευασία με 7 δισκία B7x7 (blister 1x7). Νοσοκομειακή συσκευασία με 35 (5x7) δισκία. Συσκευασία δείγματος με 1 δισκίο. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: LABORATORII GUIDOTTI SpA:** 897, Via Livornese 56122, Loc. La Vettola, San Piero a Grado, (Pisa) Ιταλία. Τοπικός αντιπρόσωπος: Menarini Hellas A.E., Av. Δαμβέρνη 7, 104 45 Αθήνα. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 599377. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20-6-2002. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28-7-2016. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 4/11/2020. **Χ.Τ.:** 57,04€, **Λ.Τ.:** 72,56€. **Καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Χορηγείται με ιατρική συνταγή.**

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΕΞΙΚΟ
ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ



ΕΚΔΟΣΕΙΣ
Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ
ΛΕΞΙΚΟ

ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ-ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΚΑΤΟΥΛΗΣ



Σκληρό εξώφυλλο

Διαστάσεις: 17 x 24 cm

Σελίδες: 1128

isbn: 960-7398-21-1

Τιμή: 80 €

www.brokenhill.com.cy



BROKEN HILL PUBLISHERS LTD

16 Zenas Kanther Princess De Tyras Str.

Karantokis Building, 6th floor, apt. 20, 1065 Nicosia, Cyprus

PO Box 27439, Lycavitos Post Office BO6, 1645 Nicosia

Tel: +35722665057-60, +302103006650, Fax: +35722665056

Email: info@brokenhill.com.cy

Αισθητικές θεραπείες σε ασθενείς με ερυθηματώδη λύκο και δερματική σκλήρυνση

**Καβαλλάρη Α.
Δαμιανού Χ.
Φράγκος Ε.**

*Ειδικευόμενη Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»
Ειδικευόμενη Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»
Επιμελήτρια Β' Δερματολόγος Αφροδισιολόγος, Δερματολογική κλινική ΕΣΥ,
Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»*

Περίληψη

Οι ασθένειες του συνδετικού ιστού (Connective Tissue Disorders- CTD), όπως ο ερυθηματώδης λύκος (Lupus Erythematosus-LE), η Μορφέα (Morphea) και η Συστηματική σκλήρυνση (Systematic Sclerosis-SS) είναι φλεγμονώδεις, σκληρωτικές διαταραχές, συχνά ανθεκτικές στη συμβατική θεραπεία. Υπάρχουν αναφορές σχετικά με την επίδραση των λειτουργικών βλαβών και των αισθητικών παραμορφώσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών που σχετίζεται με την υγεία τους και την βελτίωση των δεικτών αυτών κατόπιν διενέργειας επανορθωτικών επεμβάσεων σ' αυτές τις ομάδες ασθενών. Στο παρόν άρθρο παραθέτουμε κλινικά δεδομένα επανορθωτικών επεμβάσεων σε ασθενείς που πάσχουν από μορφέα, συστηματική σκλήρυνση και ερυθηματώδη λύκο.²¹⁻²²

Aesthetic Treatments in Patients with Lupus Erythematosus and Systematic Sclerosis

Summary

Kavallari A., Damianou Ch., Fragos E.

Connective Tissue Diseases (CTD) such as lupus erythematosus, morphea and systemic sclerosis are inflammatory, sclerosing disorders quite often resistant to conventional therapy. Functional impairments and cosmetic disfigurements have been reported to affect patients' health-related quality of life (HRQoL) while post reparative treatments were strongly associated with improvement in HRQoL scores in this groups of patients. This article has attempted to present clinical data of reconstructive interventions in patients suffering from morphea, systematic sclerosis and lupus erythematosus.^{1,2}

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΙΑΣ • Μορφέα, Συστηματική Σκλήρυνση, Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος, ποιότητα ζωής, αισθητικές θεραπείες

KEY WORDS • Morphea, Systematic Sclerosis, Cutaneous lupus erythematosus, Quality of life, Aesthetic treatments

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μορφέα αποτελεί μία ασυνήθιστη ινωτική νόσο η οποία περιορίζεται στο δέρμα, τους υποδόριους ιστούς και ενίοτε στα οστά. Είναι συχνότερη στην καυκάσια φυλή και προσβάλλει ενήλικους και παι-

διά. Η νόσος θεωρείται ότι προκαλεί βλάβη των αγγείων, ανοσολογική διέγερση και αύξηση της παραγωγής συνδετικού ιστού από τους ινοβλάστες.²³⁻²⁶ Ο δερματικός ερυθηματώδης λύκος (CLE) αποτελεί χρόνια υποτροπιάζουσα νόσο αυτοάνοσης αιτιολογίας. Η ετήσια επίπτωση του εκτιμάται ότι είναι περί-

που 4 ανά 100.000 με επιπολασμό 70 ανά 100.000. Η αποτελεσματικότητα της καθιερωμένης θεραπείας στην καταστολή των φλεγμονωδών διεργασιών της νόσου έχει αποδειχθεί, παρόλο τούτο υπολειμματικές δερματικές βλάβες και παραμορφωτικά αισθητικά ελλείμματα παρατηρούνται συχνά. Η δυνατότητα αποκατάστασης αυτών μέσω επανορθωτικών επεμβάσεων με την χρήση λέιζερ ή ενέσιμων πληρωτικών μέσων σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών έχει εγείρει ερωτήματα μεταξύ των κλινικών ιατρών.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΜΟΡΦΕΑΣ & ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ

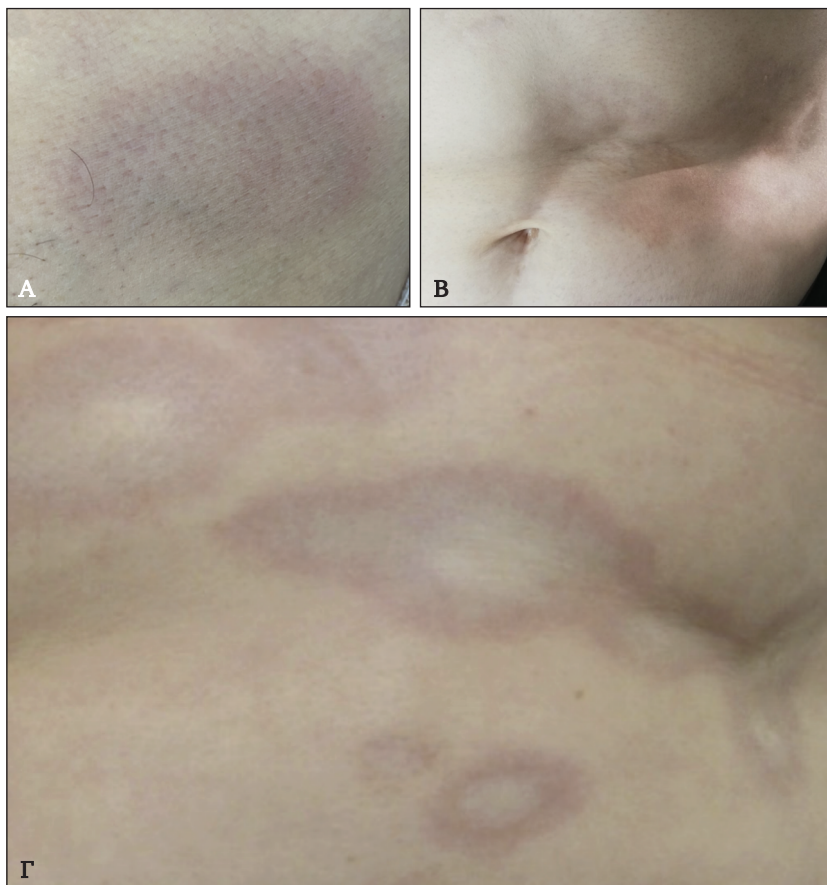
ΜΟΡΦΕΑ

Αναγνωρίζονται 5 μείζονες μορφές της νόσου:

- **Πρώιμες δερματικές αλλοιώσεις.** Εμφανίζονται ως ερυθριματώδεις -ιώδεις πλάκες ή κηλίδες, οι οποίες εξελίσσονται σε σκληρές, φιλντισένιες, αποψιλωτικές και ανιδρωτικές πλάκες με ποικίλου βαθμού δυσχρωμία.^{3,4} (Εικόνα 1)
- **Μορφή Περιγεγραμμένων πλακών.** Η πιο συχνή

μορφή της νόσου και χαρακτηρίζεται από <3 σκληροδερμικές πλάκες, με εντόπιση στον κορμό ή σε σημεία πίεσης.³ (Εικόνα 1)

- **Γενικευμένη.** Σπάνια μορφή με >3 πλάκες, μεγέθους >3 εκ., εμφανιζόμενες σε πάνω από 2 περιοχές του σώματος. Δεν προσβάλλει πρόσωπο και άκρες χείρες.³
- **Γραμμοειδής & Σύνδρομο Parry-Romberg.** Χαρακτηρίζεται από σκληρωτικές πλάκες σε γραμμική κατανομή. Μορφέα en coup de sabre (ECDS) είναι ένας τύπος γραμμικής Μορφέας που επηρεάζει την κεφαλή και το κρανίο. Κάποιοι περιλαμβάνουν το σύνδρομο Parry-Romberg (PRs) ή προοδευτική ημιπροσωπική ατροφία, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ετερόπλευρη ατροφία του δέρματος, των μαλακών ιστών και των υποκείμενων δομών, ως μια παραλλαγή γραμμικής Μορφέας.^{3,6}
- **Μη συχνές παραλλαγές Μορφέας.** Περιλαμβάνουν διάφορες παραλλαγές όπως ατροφόδερμα Pasini και Pierini, εν τω βάθει μορφέα, χηλοειδή Μορφέα και μεικτή μορφή (συνδυασμός 2 ή περισσότερων μορφών)^{3,6}



Εικόνα 1 – Υπότυποι μορφέας. **A.** Αρχική εμφάνιση μορφέας κατά πλάκα σε πλάγια κοιλιακή χώρα θήλεως 62 ετών. **B.** Διπθημένη πλάκα πλάγιας κοιλιακής χώρας μεγαλύτερης έκτασης σε άνδρα 68 ετών. **Γ.** Μορφέα με δακτυλιοειδή εμφάνιση κοιλιακού τοιχώματος σε άνδρα 54 ετών.

Εικόνα 2 – Ερυθρηματώδεις, φολιδωτές πλάκες υποξέος δερματικού ερυθρηματώδους λύκου σε φωτοεκτεθειμένες περιοχές.



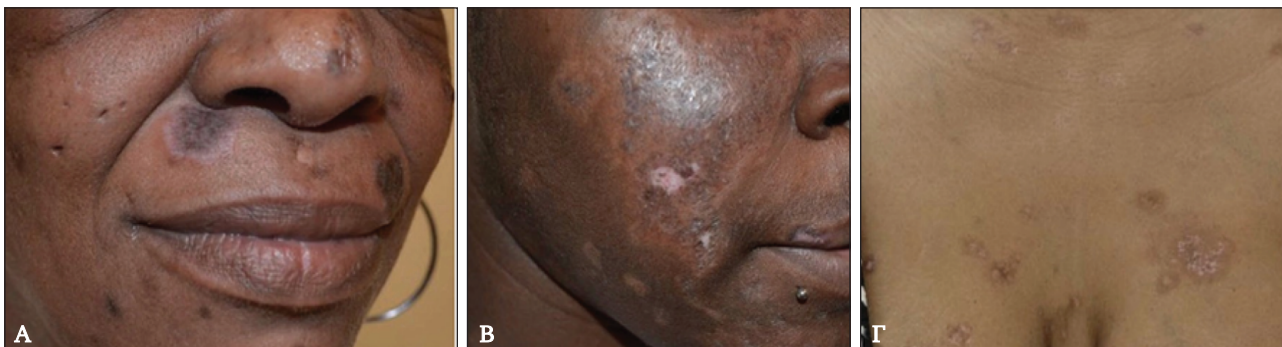
ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Η πλέον αποδεκτή ταξινόμηση του CLE περιλαμβάνει τρεις κλινικές παραλλαγές: **οξεία** (ACLE), **υποξεία** (SCLE) (Εικόνα 2) και **χρόνια** (CCLE). Μια τέταρτη κατηγορία είναι η διαλείπουσα μορφή (ICLE) που ονομάζεται **εν τω βάθει λύκος** (“lupus tumidus”-LET) η οποία θεωρείται από ορισμένους συγγραφείς ξεχωριστή μορφή του CCLE.¹ Οποιαδήποτε παραλλαγή του Δερματικού Λύκου μπορεί να αποτελεί εκδήλωση του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου. Ωστόσο, η συσχέτιση με συστηματική νόσο είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ACLE και χαμηλότερη σε ασθενείς με CCLE.²⁻⁵

Επιπλέον, οι ασθενείς με CLE που αναπτύσσουν ουλές σε σημαντικότερο βαθμό είναι διεγνωσμένοι με Δισκοειδή LE (DLE) (Εικόνα 3), την πιο διαδεδομένη μορφή του CCLE.⁶

Δημογραφικά, ο μεγαλύτερος πληθυσμός ασθενών με CCLE αφορά σε θήλεις Αφροαμερικανές⁷, γεγονός ιδιαίτερα ανησυχητικό δεδομένων των συχνά πιο σημαντικού βαθμού ουλών και μελαγχρωματικών αλλοιώσεων που παρατηρούνται σε αυτό τον φώτοτυπο κατά Fitzpatrick.

Δεδομένου ότι οι ασθενείς με CCLE προβαίνουν συχνότερα σε αισθητικές επεμβάσεις σε σύγκριση με τους ασθενείς με ACLE και SCLE (Εικόνα 2), θα συζητηθούν κυρίως κάτωθι.



Εικόνα 3 – **Α.** Πλάκες δισκοειδούς ερυθρηματώδους λύκου με υπερμελαγχρωματικά και τελαγγειεκτασικά στοιχεία στη μύτη, το άνω χείλος και τον πώγωνα. **Β.** Δισκοειδής λύκος με επακόλουθες ουλές και υπομελάγχρωση. **Γ.** Βλάβες δισκοειδούς λύκου στο στέρνο με περιφερική υπερμελάγχρωση, ερύθημα, και κεντρική υπομελάγχρωση.

ΧΡΗΣΗ ΛΕΙΖΕΡ & ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στη Μορφέα

Σημεία κλειδιά

1. Το λέιζερ παλμών και το έντονο παλμικό φως έχουν χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία τηλεαγγειεκτασιών στην Μορφέα και τη ΣΣ.
2. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερες συνεδρίες θεραπείας συγκριτικά με τηλεαγγειεκτασίες που δεν σχετίζονται με άλλες νόσους.
3. Υποκειμενικές λειτουργικές βελτιώσεις έχουν αναφερθεί μετά τη θεραπεία με IPL και λέιζερ CO₂ για τη μικροστομία και τις συμφύσεις αρθρώσεων.

Οι τηλεαγγειεκτασίες από ΣΣ έχουν περιγραφεί ως ανθεκτικές στη θεραπεία, πιθανόν εξαιτίας των παχύτερων τοιχωμάτων των τριχοειδών που σχετίζονται με αγγειακές νόσους του κολλαγόνου.³⁰ Αναφορικά με το PDL, η θεραπεία με έντονο παλμικό φως (IPL) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τηλεαγγειεκτασίες μέσω ενός ευρέος φάσματος φωτός που προκαλεί ενδαγγειακή πήξη μέσω εξίσου κατανεμμένης θερμικής ενέργειας στο αγγειακό τοίχωμα.³¹⁻³³ Επιπρόσθετα, για τη θεραπεία τηλεαγγειεκτασιών, το IPL μπορεί να επάγει τη δημιουργία κολλαγόνου και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μικροστομίας.³⁴ Η θεραπεία της περιστοματικής περιοχής με IPL οδήγησε σε αντικειμενική βελτίωση του ανοίγματος του στόματος και υποκειμενική βελτίωση στην ομιλία, στη σίτιση και στο βούρτσισμα των δοντιών.³⁵

Fractional³⁶ και πλήρως επεμβατικά λέιζερ είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της ίνωσης που σχετίζεται με τη Μορφέα και τη ΣΣ. Έχει τεκμηριωθεί ότι άμεση βελτίωση σχετίζεται με χαλάρωση του σκληρωτικού ιστού³⁷, ενώ βελτίωση σε δεύτερο χρόνο οφείλεται σε αντίδραση των ιστών και ρύθμιση των αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών που επηρεάζουν την επούλωση.³⁸⁻³⁹

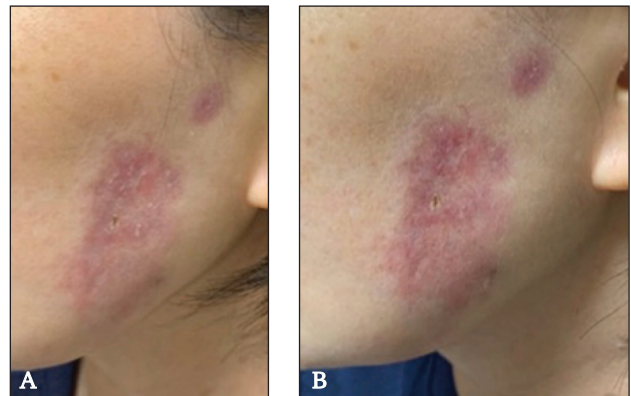
Στον ερυθρηματώδη λύκο

1. Η χρήση μικρών εντάσεων μειώνει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου που σχετίζεται με το λέιζερ.
2. Η πρόωπη θεραπεία με παλλόμενο λέιζερ αποτρέπει την εξέλιξη της ουλοποίησης.
3. Τεκμηριώνεται η θετική ανταπόκριση στο λέιζερ

και στην θεραπεία παλμικού φωτός σε ασθενείς με ερυθρηματώδη λύκο.

Επειδή τα δεδομένα σχετικά με τις ασφαλείς παραμέτρους λέιζερ στους ασθενείς με λύκο είναι περιορισμένα, πολλοί ειδικοί έχουν συστήσει την χρήση της χαμηλότερης δυνατής έντασης για την επίτευξη αποτελεσμάτων.⁸⁻¹³ Συνδυασμός IPL και Nd: YAG-Glaser ήταν καλώς ανεκτός από ασθενείς με ενεργό DLE και θεραπευτικά αποτελεσματικός δεδομένου ότι το IPL στοχεύει την επιφανειακότερη τηλεαγγειεκτασία και το Nd: YAG τα δερματικά μελανοκύτταρα. Το IPL έχει χρησιμοποιηθεί με θετική απόκριση στη θεραπεία του χρόνιου ερυθρήματος του προσώπου και του αισθήματος καύσου που σχετίζεται με ενεργό SLE. Αξίζει να σημειωθεί ότι το IPL, σε αντίθεση με τα λέιζερ, εκπέμπει ορατό φως και ως εκ τούτου έχει τη δυνατότητα να επιδεινώσει οποιαδήποτε δερματική και συστηματική νόσο.¹⁵

Στα νεότερα παλμικά λέιζερ (PDL) το πλεονέκτημα της επιλεκτικής θερμόλυσης και, συνεπώς, οι μειωμένες ουλές και οι μελαγχρωματικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν, οδήγησαν σε μειωμένη χρήση των λέιζερ αργού. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το PDL, όταν χρησιμοποιείται σε χαμηλές εντάσεις, είναι καλά ανεκτό στη θεραπεία των αγγειακών δερματικών αλλοιώσεων του λύκου (Εικόνα 4) και μπορεί ακόμη και να αποτρέψει την εξέλιξη της νόσου⁸ μέσω αναστολής της μετανάστευσης των φλεγμονωδών κυττάρων.



Εικόνα 4 – Α. Ένας ασθενής με εν τω βάθει λύκο πριν από τη θεραπεία με παλμικό φως. Β. Αμέσως μετά την θεραπεία με παλμικό λέιζερ (μήκος κύματος 595 nm, μεγέθους 5 mm, παλμού 3 msec, ροή 7,5 J) με αναμενόμενη απόκριση ελάχιστο έως καθόλου ερύθημα (συνιστώμενες παράμετροι θεραπείας χαμηλής έντασης δέσμη και βραχείας διάρκειας παλμός).

ΕΝΕΣΙΜΑ ΠΛΗΡΩΤΙΚΑ ΜΕΣΑ

Στη μορφέα

Σημεία κλειδιά

1. Ίνωση δέρματος σε Μορφέα και ΣΣ μπορεί να δυσκολέψει τις αρχικές εγχύσεις αλλά βελτιώνεται σταδιακά με τις συνεδρίες.
2. Παρόλο που δεν αναφέρθηκε αναζωπύρωση νόσου από ενέσιμη θεραπεία σε σταθεροποιημένη Μορφέα, χρειάζεται προσοχή γιατί οι περισσότεροι ασθενείς που συμμετείχαν σε δημοσιευμένες μελέτες δεν είχαν ενεργό νόσο.

Fillers και ενέσιμα έχουν γίνει πολύ διαδεδομένη επανορθωτική θεραπεία για αντιφλεγμονώδεις αλλοιώσεις σχετιζόμενες με Μορφέα, σύμφωνα με αναδρομική μελέτη. Παρά τον θεωρητικό κίνδυνο αναζωπύρωσης της νόσου μετά από τραυματισμό από ενέσιμα, δεν έχει αναφερθεί αναζωπύρωση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Επιπρόσθετα, δεν βρέθηκαν αναφορές για αποφράξεις αγγείων ή νέκρωση δέρματος κατόπιν θεραπείας με ενέσιμα με Μορφέα και ΣΣ³⁷ (Εικόνα 5).

Στον ερυθηματώδη λύκο

Σημεία κλειδιά

1. Δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία περί

επανεργοποίησης του CLE μετά από επανορθωτική ενέσιμη θεραπεία.

2. Η μεταφορά λίπους κατά τη διάρκεια της ενεργού νόσου ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή θεωρείται ότι επιφέρει μειωμένο αποτέλεσμα.

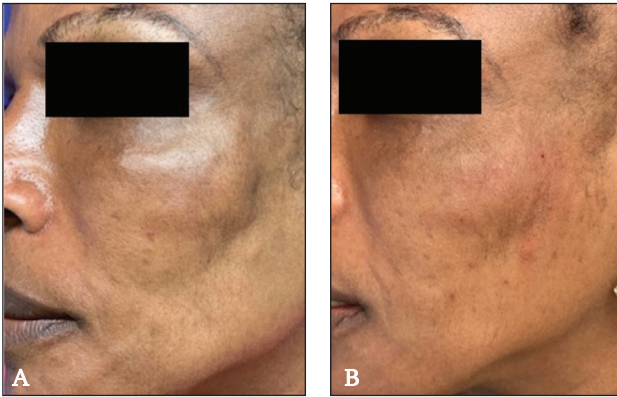
Η πλειονότητα των δημοσιευμένων περιπτώσεων με χρήση ενέσιμων θεραπειών ως επανορθωτικό πληρωτικό μέσο των αισθητικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με CLE αφορά σε λιπομεταφορά.¹⁶⁻¹⁷ Έχει αποδειχθεί ότι η περιεγχειρητική λήψη στεροειδών ή, ενδεχομένως, η σοβαρότητα της νόσου που απαιτεί από του στόματος χορήγηση στεροειδών, επηρεάζει αρνητικά την αγγειογένεση και τη βιώσιμη μεταφορά λίπους. Συμπερασματικά η μεταφορά λίπους θα πρέπει να πραγματοποιείται σε περίοδο μη ενεργότητας της νόσου.

Στα δημοσιευμένα κλινικά περιστατικά που αφορούν στη χρήση υαλουρονικού οξέος (ΗΑ) τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιδείνωση της νόσου (Εικόνα 6).

Όλες οι δημοσιευμένες περιπτώσεις χρήσης ενέσιμων υλικών πλήρωσης αφορούσαν σε ασθενείς με ατροφία του προσώπου που προκλήθηκε από κυτταρίτιδα του λύκου. Κανείς εκ των ασθενών δεν λάμβανε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αλλά σημειώνεται ως σκοπούμενη η σύμπτωση της διαδικασίας με τη διάρκεια περιόδων αδράνειας και σταθερότητας της νόσου. Σχετικά με τα μέσα πλήρωσης ΗΑ, αυξανό-



Εικόνα 5 – Μορφέα προ (Α) και κατόπιν (Β) έγχυσης υαλουρονικού οξέος.



Εικόνα 6 – Α. Ασθενής με επικάλυψη νόσου του συνδετικού ιστού πριν από την ένεση με υαλουρονικό οξύ για την ατροφία που σχετίζεται με την ασθένεια. **Β.** Ασθενής με νόσο του συνδετικού ιστού αμέσως μετά από την έγχυση 4 cc ενέσιμου υαλουρονικού στην παρειά. Η οζώδης όψη βελτιώνεται με τη πάροδο του χρόνου και μπορεί δυνητικά να βελτιωθεί με διαχωρισμό και επέκταση του υποκείμενου ιστού με φυσιολογικό ορό πριν από την έγχυση.

μενος αριθμός ασθενών παρουσίασε καθυστερημένης ενάρξεως (≤ 1 έτος) ανοσομεσολαβούμενης αιτιολογίας οζίδια, ιδιαίτερα με τα υλικά πληρώσεως της οικογένειας Vycross, τα οποία έχουν περιγραφεί ως ανθεκτικά στη θεραπεία, απαιτώντας πολλαπλές συνεδρίες έγχυσης υαλουρονιδάσης και ενέσεις τριαμκινολόνης για τη μείωση του μεγέθους τους.¹⁸ Η χρήση λέιζερ ή θερμικής θεραπείας έχει περιγραφεί ως θεραπεία των καθυστερημένης ενάρξεως μη μολυσματικής αιτιολογίας οζιδίων.¹⁹⁻²⁰

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, βασισμένοι στα διαθέσιμα δεδομένα, σε ασθενείς με νόσο σε αδράνεια υπάρχουν πολλές εναλλακτικές θεραπείες. Αναφορικά με τις ενέσιμες θεραπείες, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να περιμένουν ότι οι εγχύσεις θα είναι δύσκολες εξαιτίας της αυξημένης αντίστασης στο δέρμα με σταδιακή βελτίωση στις επόμενες θεραπείες. Επιπρόσθετα, περισσότερος όγκος λιπομεταφοράς απαιτείται και συμβουλευτική των ασθενών σχετικά με το προσδοκώμενο αποτέλεσμα.

Στα διαθέσιμα δεδομένα για την διενέργεια αισθητικών θεραπειών σε ασθενείς με μορφέα και ερυθηματώδη λύκο απουσιάζουν δεδομένα υψηλής ποιότητας. Πληροφορίες που έχουν συλλεγεί, αναλυθεί και δημοσιευθεί αναδεικνύουν την ανάγκη διενέργειας μελλοντικών μελετών, ιδιαίτερα τυχαίοποιημέ-

νων ελεγχόμενων μελετών που θα επιτρέψουν περισσότερες τεκμηριωμένες συστάσεις θεραπείας. Αναμφίβολα υφίσταται η ανάγκη για επανορθωτικές θεραπείες εντός αυτών των πληθυσμών, δεδομένης της δυνητικής παραμορφωτικής εξέλιξης των υποκείμενων νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Filotico R, Mastrandrea V. Cutaneous lupus erythematosus: clinico-pathologic correlation. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; 153(2):216-229. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05929-1. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368845.
2. Al-Refu K, Goodfield M. Scar classification in cutaneous lupus erythematosus: morphological description. *Br J Dermatol.* 2009; 161:1052-1058.
3. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2012; 166:29-35.
4. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev.* 2005; 4:253-263.
5. Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. *Dermatological, systemic and laboratory findings in 191 patients.* *Dermatology.* 1995; 190:277-283.
6. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity.* 2006; 39:433-44
7. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res.* 2015; 67: 817-828.
8. Byun YS, Son JH, Cho YS, et al. Intense pulsed light and Q-switched 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for the scarring lesion of discoid lupus erythematosus. *Ann Dermatol.* 2017; 29:331-333.
9. Ekback MP, Troilius A. Laser therapy for refractory discoid lupus erythematosus when everything else has failed. *J Cosmet Laser Ther.* 2013; 15:260-265.
10. Rerknimitr P, Tekacharin N, Panchaprateep R, et al. Pulsed-dye laser as an adjuvant treatment for discoid lupus erythematosus: a randomized, controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2019; 30:81-86.
11. Brauer JA, Gordon Spratt EA, Geronemus RG. Laser therapy in the treatment of connective tissue diseases: a review. *Dermatol Surg.* 2014; 40:1-13.
12. Baniandres O, Boixeda P, Belmar P, Perez A. Treatment of lupus erythematosus with pulsed dye laser. *Lasers Surg Med.* 2003; 32:327-330.

13. Diez MT, Boixeda P, Moreno C, et al. Histopathology and immunohistochemistry of cutaneous lupus erythematosus after pulsed dye laser treatment. *Dermatol Surg.* 2011; 37:971-981.
14. Creadore A, Watchmaker J, Maymone MBC, Pappas L, Vashi NA, Lam C. Cosmetic treatment in patients with autoimmune connective tissue diseases: Best practices for patients with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):343-363. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.123. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360722.
15. Byun YS, Son JH, Cho YS, et al. Intense pulsed light and Q-switched 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for the scarring lesion of discoid lupus erythematosus. *Ann Dermatol.* 2017; 29:331-333.
16. Gleeson CM, Lucas S, Langrish CJ, Barlow RJ. Acute fatal fat tissue embolism after autologous fat transfer in a patient with lupus profundus. *Dermatol Surg.* 2011; 37:111-115.
17. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived
18. Sadeghpour M, Quatrano NA, Bonati LM, Arndt KA, Dover JS, Kaminer MS. Delayed-onset nodules to differentially cross-linked hyaluronic acids: comparative incidence and risk assessment. *Dermatol Surg.* 2019; 45:1085-1094.
19. Lee SJ, Seok J, Park KY, et al. Reduction of early nodules after injection of hyaluronic acid filler. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:e5-e6.
20. Graivier MH, Bass LM, Lorenc ZP, et al. Differentiating nonpermanent injectable fillers: prevention and treatment of filler complications. *Aesthet Surg J.* 2018; 38 (suppl 1):S29-S40.
21. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65:925-941.
22. El Sawy N, Suliman I, Nouh M, Naguib A. Hand function in systemic sclerosis: a clinical and ultrasonographic study. *The Egyptian Rheumatologist.* 2012; 34:167-178.
23. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2246-2255.
24. Bologna J, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials.* Oxford: Saunders/Elsevier; 2014.
25. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
26. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:217-228.
27. Mineda K, Kuno S, Kato H, et al. Chronic inflammation and progressive calcification as a result of fat necrosis: the worst outcome in fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 133:1064-1072.
28. Onesti MG, Monarca C, Rizzo MI, et al. Minimally invasive combined treatment for Parry-Romberg syndrome. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33:452-456.
29. Murray AK, Moore TL, Richards H, et al. Pilot study of intense pulsed light for the treatment of systemic sclerosis-related telangiectases. *Br J Dermatol.* 2012; 167:563-569.
30. Goldberg DJ. New collagen formation after dermal remodeling with an intense pulsed light source. *J Cutan Laser Ther.* 2000; 2:59-61.
31. Chen B, Wang X, Long X, et al. Supportive use of adipose-derived stem cells in cell-assisted lipotransfer for localized scleroderma. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 141:1395-1407.
32. Comstedt LR, Svensson A, Troilius A. Improvement of microstomia in scleroderma after intense pulsed light: a case series of four patients. *J Cosmet Laser Ther.* 2012; 14:102-106.
33. Bennani I, Lopez R, Bonnet D, et al. Improvement of microstomia in scleroderma after carbon dioxide laser treatment. *Case Rep Dermatol.* 2016; 8:142-150.
34. Best practices for patients with morphea/systemic sclerosis Andrew Creadore, BS, a Jacqueline Watchmaker, MD, b Mayra B. C. Maymone, DDS, MD, DSc, b Leontios Pappas, MD, c Christina Lam, MD, b and Neelam A. Vashi, MD b Boston, Massachusetts
35. Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg.* 2001; 28:111-119.
36. Mura S, Fin A, Parodi PC, et al. Autologous fat transfer in the successful treatment of upper limb linear morphea. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(suppl 113):183.
37. Creadore A, Watchmaker J, Maymone MBC, et al. Cosmetic treatment in patients with autoimmune connective tissue diseases: Best practices for patients with morphea/systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):315-341. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.081. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360721.

Το παρόν άρθρο αποτελεί εν μέρει αναδημοσίευση των δημοσιευμένων άρθρων των Creadore A, et al. (*J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):343-363, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:315-41.). Επίσης, το φωτογραφικό υλικό συνολικά αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία των ανωτέρω συγγραφέων.

Αλληλογραφία: Ε. Φράγκος

Ι. Δραγούμη 5, Καισαριανή
fragkosstratos@gmail.com

SA Smoothing

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ
ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ ΜΕ ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΕΙΣ

- ✓ ΑΠΟΛΕΠΙΖΕΙ
- ✓ ΕΝΥΔΑΤΩΝΕΙ
- ✓ ΕΠΑΝΟΡΘΩΝΕΙ



ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ

Σαλικυλικό Οξύ*[^], LHA[^], 10% Ουρία[^]
Λειαίνει το τραχύ, ανομοιόμορφο δέρμα



24 ΩΡΗ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ

Τεχνολογία MVE για σταδιακή
απελευθέρωση των συστατικών



ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

3 απαραίτητα κεραμίδια φυτικής
προέλευσης όμοια με αυτά του δέρματος

CeraVe
SA Smoothing
Cleanser
Αφρίζον, ήπιο ζελ
καθαρισμού
Εφαρμογή
σε πρόσωπο και σώμα
για φορά την ημέρα
236ml



CeraVe
SA Smoothing Cream
Πλούσια μη κολλώδης,
μη λιπαρή κρέμα
Εφαρμογή στο σώμα
για φορά την ημέρα
177ml & 340ml

* Συστατικό που περιέχεται στο SA Smoothing Cleanser.

[^] Συστατικό που περιέχεται στην SA Smoothing Cream.

Κληρονομικό αγγειοοίδημα: Ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, εκδηλώσεις της νόσου και θεραπευτική προσέγγιση

**Ταλαγάνης Ι.
Γρηγορίου Σ.
Κοθρά Α.
Μπακάκης Μ.**

*Ειδικευμένος Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”
Επ. Καθηγητής Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”
Ειδικευμένη Αλλεργιολόγος, Νοσοκομείο Παιδών “Π. & Α. Κυριακού”
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιμελητής Β’, Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”*

Περίληψη

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που προκαλείται από ποσοτική ή/και ποιοτική ανεπάρκεια του αναστολέα της C1-εστεράσης (C1-INH). Η κλινική του εικόνα συνδέεται με επαναλαμβανόμενα επεισόδια σοβαρού οιδήματος του προσώπου, των άκρων, του αναπνευστικού και της γαστρεντερικού οδού. Το ήπιου τύπου οίδημα που προκαλείται από τη νόσο μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή κατάσταση, καθιστώντας σημαντική την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή του. Η βραδυκινίνη, η παραγωγή της οποίας ρυθμίζεται από τον C1-INH είναι κυρίως υπεύθυνη για την παθογένεια της νόσου. Η θεραπευτική προσέγγιση αφορά την αντιμετώπιση οξέων επεισοδίων, τη βραχεία και τη μακράς διάρκειας προφυλακτική αγωγή. Οι νέες θεραπείες έχουν συνδράμει σημαντικά στην πρόληψη των επεισοδίων της νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Hereditary Angioedema: A Review of the Current Literature, Diagnosis, Clinical Presentation and Treatment Approach

Talaganis I., Grigoriou S., Kothra A., Bakakis M.

Summary

Angioedema is an acute swelling of the deeper layers of the skin or mucosa resulting from a transient increase in vascular permeability. Hereditary angioedema is a rare genetic disorder caused by deficiency of C1 esterase inhibitor (C1-INH) and characterized by recurrent episodes of severe swelling that affect the face, limbs, airway and intestinal tract. The attacks are mediated by bradykinin, the production of which is regulated by C1-INH. Bradykinin-mediated angioedema can be difficult to diagnose but is responsible for a disproportionate percentage of the serious morbidity and mortality associated with angioedema. Hereditary angioedema therapy relies on treatment of acute attacks, and short- and long-term prophylaxis. Optimal management of patients with angioedema requires that an accurate diagnosis be established and that treatment be tailored to the patient's specific form of angioedema.

ΛΕΞΕΣ ΚΥΡΙΑ • Κληρονομικό αγγειοοίδημα, βραδυκινίνη, αναστολέας C1 εστεράσης, ικατιμπάντη, λαντελουμάμπ

KEY WORDS • Hereditary angioedema, bradykinin, C1 esterase inhibitor, icatibant, lanadelumab

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ποσοτι-

κή ή/και ποιοτική ανεπάρκεια του αναστολέα της C1 εστεράσης (C1-INH). Ο κλασικός τύπος μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και χαρακτηρίζεται από επεισόδια οιδήματος διάρκειας 2-

5 ημερών. Η εντόπισή του αφορά τα άκρα, το πρόσωπο, τους αεραγωγούς και τη γαστρεντερική οδό. Το γονίδιο που θεωρείται υπεύθυνο για το κληρονομικό αγγειοίδημα είναι το SERPING1.^{1, 2} Ποσοτική ή/και ποιοτική ανεπάρκειά του μπορεί να οδηγήσει σε υπερπαραγωγή της βραδυκινίνης, αφού ο C1-INH αποτελεί έναν από τους κύριους ρυθμιστές της.³

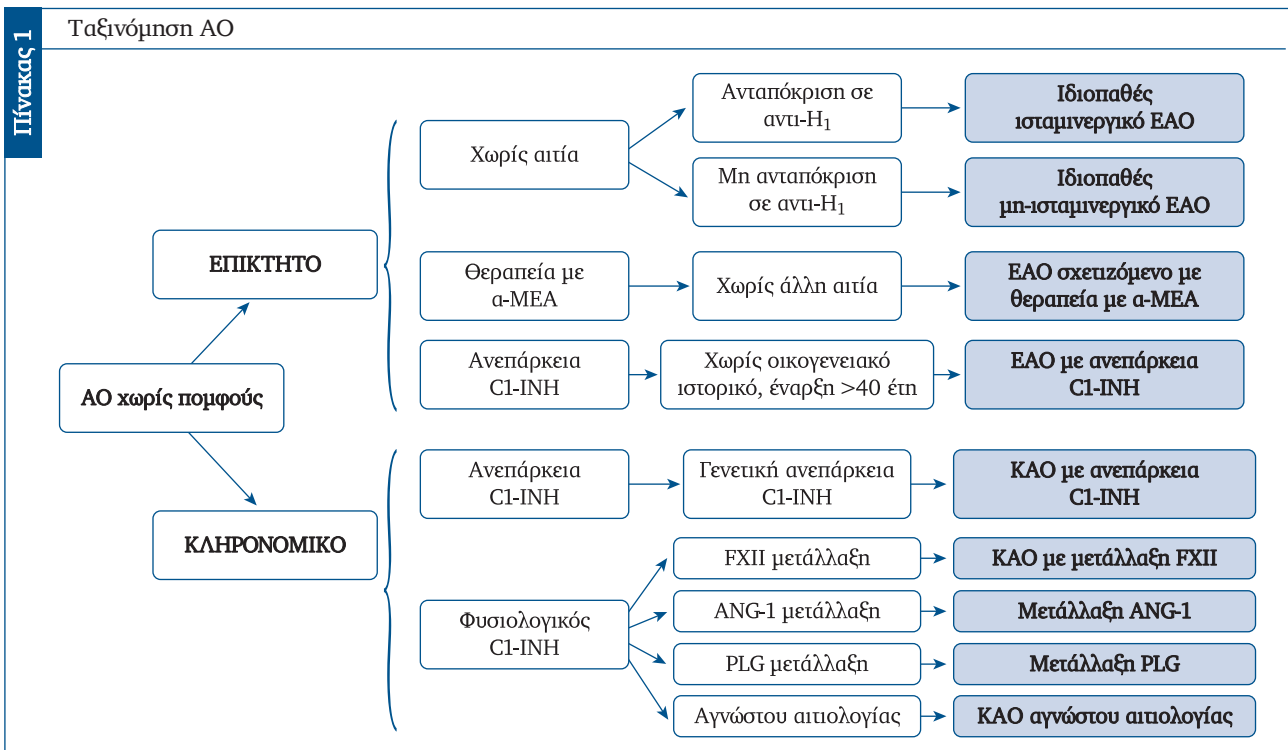
Ο ακριβής επιπολασμός και επίπτωση της νόσου δεν είναι γνωστά. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι προσβάλλει 1 στους 50.000 ανθρώπους σε παγκόσμιο επίπεδο. Στη χώρα μας υπάρχουν 400 καταγεγραμμένες περιπτώσεις σύμφωνα με την ελληνική εταιρεία κληρονομικού αγγειοοιδήματος (Greek HAE Registry). Συχνά η διάγνωση καθυστερεί, κατά μέσο όρο 1,4-8,5 έτη από την έναρξη των συμπτωμάτων.⁴ Το γεγονός αυτό ενέχει αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, δεδομένου πως οι αδιάγνωστοι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ασφυξίας οφειλόμενης σε λαρυγγικό οίδημα, λόγω της έλλειψης κατάλληλης ενημέρωσης και γνώσης για τη σοβαρότητα της νόσου από τους ασθενείς αλλά και από τους θεράποντές τους. Είναι συχνό φαινόμενο στους ασθενείς αυτούς η λανθασμένη διάγνωση και ακολούθως μη κατάλληλη θεραπευτική αγωγή που αυξάνει τον κίνδυνο μιας απειλητικής για τη ζωή κατάστασης (Πίνακας 1).^{5, 6}

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

Το οίδημα στην περίπτωση του κληρονομικού αγγειοοιδήματος προκαλείται κυρίως από τη βραδυκινίνη. Αρχικά η ενεργοποίηση του παράγοντα XII οδηγεί σε μετατροπή της προκαλλικρεΐνης σε καλλικρεΐνη. Στη συνέχεια, η καλλικρεΐνη επιδρά στο κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους και το μετατρέπει σε βραδυκινίνη. Η βραδυκινίνη με τη σειρά της οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και αγγειοοίδημα. Ο C1-INH είναι ο κύριος αναστολέας του παράγοντα XII και της καλλικρεΐνης. Καθίσταται σαφές πως η έλλειψή του στο πλάσμα ποσοτική ή ποιοτική οδηγεί σε αύξηση του σχηματισμού του παράγοντα XII και της καλλικρεΐνης.^{7, 8}

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑ ΜΕ ΕΛΛΕΙΨΗ C1-INH

Έχουν αναγνωριστεί δύο τύποι κληρονομικού αγγειοοιδήματος που χαρακτηρίζονται από έλλειψη C1-INH. Οι δύο αυτοί τύποι οδηγούν σε παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις και έχουν την ίδια κληρονομική



μεταβίβαση με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο. Το κληρονομικό αγγειοοίδημα τύπου I είναι το συχνότερο (85% των περιπτώσεων) και σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα του C1-INH στο πλάσμα. Το κληρονομικό αγγειοοίδημα τύπου II είναι λιγότερο συχνή μορφή (15% των περιπτώσεων) που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά μεν επίπεδα στο πλάσμα του C1-INH αλλά με χαμηλή λειτουργικότητα.^{9, 10} Και στις δύο όμως αυτές περιπτώσεις ο μηχανισμός πρόκλησης αγγειοοιδήματος είναι ο ίδιος. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII και η καλλικρεΐνη δεν υπόκεινται σε επαρκή έλεγχο, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή βραδυκινίνης και συνακόλουθη αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας.¹¹

Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί πως αγγειοοίδημα παρατηρείται και σε περιπτώσεις αυξημένου καταβολισμού του C1-INH. Αυτό το επίκτητο αγγειοοίδημα παρατηρείται κυρίως σε λεμφοϋπερπλαστικές παθήσεις και δε σχετίζεται με κάποια γονιδιακή μετάλλαξη του SERPING1.¹² Σε αυτή την περίπτωση η κλινική εικόνα δε διαφέρει, παρατηρείται όμως μεταγενέστερα κατά τη διάρκεια της ζωής και δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό που να συσχετίζεται με τη νόσο.^{13, 14}

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ C1-INH

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα με φυσιολογικό C1-INH δεν αφορά μόνο ένα τύπο, αλλά περιλαμβάνει ασθενείς με γενετικές μεταλλάξεις στον παράγοντα XII, το πλασμινογόνο, την αγγειοποιητίνη-1 και άλλες αδιευκρίνιστες αιτίες. Αν και η κλινική εικόνα είναι η ίδια με τους προηγούμενους τύπους, συνήθως η εκδήλωσή του καθυστερεί. Η διαγνωστική πρόκληση έγκειται στο γεγονός πως τα επίπεδα και η λειτουργικότητα του C1-INH είναι φυσιολογικά και εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση των άλλων αιτιών δε γίνονται σε επίπεδο ρουτίνας αλλά απαιτούν γενετικό έλεγχο. Και σε αυτή την περίπτωση, υπεύθυνη για το αγγειοοίδημα θεωρείται η βραδυκινίνη. Σε ασθενείς με γενετικές μεταλλάξεις στον παράγοντα XII έχουν ενοχοποιηθεί στο γυναικείο πληθυσμό εκλυτικοί παράγοντες όπως είναι τα αντισυλληπτικά, οι θεραπείες ορμονικής αποκατάστασης, η εγκυμοσύνη, ενώ στους άνδρες που σπανιότερα εμφανίζουν αυτό τον τύπο φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με τη λήψη αναστολέων του ενζύμου της αγγειοστενσίνης (ACE).^{15, 16}

Στην περίπτωση μεταλλάξεων του πλασμινογόνου,

η αύξηση της βραδυκινίνης ευοδώνεται και από την απευθείας επίδραση της πλασμίνης στον παράγοντα XII μέσω του ινωδολυτικού συστήματος. Η αγγειοποιητίνη από την άλλη μεριά είναι απευθείας ρυθμιστής της αγγειακής διαπερατότητας. Στην περίπτωση μεταλλάξεων της, δεν αντισταθμίζεται η δράση της βραδυκινίνης και οδηγεί σε ανεξέλεγκτο οίδημα, ακόμα και σε φυσιολογικά επίπεδα αυτής, αποκαλύπτοντας ένα καινούριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό των όσων ήταν έως τώρα γνωστά για τον τύπο αυτό του κληρονομικού αγγειοοιδήματος. Και στις δύο όμως περιπτώσεις πρέπει να επισημανθεί ότι η βραδυκινίνη είναι υπεύθυνη για την κλινική εικόνα που παρατηρείται.¹⁷

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα εμφανίζεται ως επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποδόριου οιδήματος σε πρόσωπο, άκρα, κορμό και γεννητική περιοχή. Συχνά συμμετέχουν και οι υποβλεννογόνιοι ιστοί του γαστρεντερικού και του ανώτερου αναπνευστικού. Το χαρακτηριστικό του οιδήματος αυτού είναι πως πρόκειται για μη κνησμώδες οίδημα που δεν αφήνει εντύπωμα, δε σχηματίζει πομφούς και συνήθως υποχωρεί σε 2-5 ημέρες. Ο κίνδυνος αφορά την απόφραξη της αναπνευστικής οδού που μπορεί να οδηγήσει σε ασφυξία, ενώ η προσβολή του γαστρεντερικού μπορεί να προκαλέσει οξύ κοιλιακό πόνο που μπορεί να οφείλεται είτε σε σπλαχνικό οίδημα ή σε αποφρακτικό ειλεό. Πολλές φορές δυστυχώς ο ασθενής υπόκειται λανθασμένα σε χειρουργική επέμβαση προκειμένου στη συνέχεια να τεθεί η σωστή διάγνωση.^{18, 19}

Έχοντας στο νου μας τη δυσκολία της διάγνωσης πρέπει να γνωρίζουμε πως συνήθως προηγούνται του επεισοδίου κάποια πρόδρομα συμπτώματα όπως μυοσκελετικοί πόνοι, αίσθημα κόπωσης, ναυτία, αλλαγή διάθεσης και αίσθημα δίψας. Σε ασθενείς με κληρονομικό αγγειοοίδημα με έλλειψη C1-INH, παρατηρείται συχνά και δακτυλιοειδές ερύθημα (*marginatum*), κάτυ που απουσιάζει σε περίπτωση του κληρονομικού αγγειοοιδήματος με φυσιολογικό C1-INH.^{9, 20} Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται συνήθως την πρώτη δεκαετία της ζωής κατά κανόνα, αλλά γενικά θα έχουν κάνει την εμφάνισή τους πριν το τέλος της δεύτερης δεκαετίας. Η εκδήλωση μπορεί να είναι αυτόματη αλλά συχνά παράγοντες όπως μικροτραυματισμοί, στρες και λοιμώξεις εμπλέκονται στην πυροδότηση του οιδήματος.²¹

Το απειλητικό για τη ζωή αγγειοίδημα μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 20 λεπτά πριν προκαλέσει ασφυξία αν και συχνά αυτός ο χρόνος αφορά κάποιες ώρες. Ενώ συχνά ενοχοποιείται ένας μικροτραυματισμός στο στοματικό βλεννογόνο, όπως μετά από μια οδοντιατρική επέμβαση, συχνά αναφέρεται πως συμβαίνει αυτόματα. Γνωρίζοντας πως τα φάρμακα που θα χορηγήσουμε χρειάζονται 15-60 λεπτά για να δράσουν, καθίσταται επιτακτικό να μη καθυστερήσει περαιτέρω η διάγνωση.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική μας διάγνωση πρέπει να αποκλείσει το αγγειοίδημα οφειλόμενο στην ισταμίνη. Το ισταμινεργικό αγγειοίδημα έχει ταχεία έναρξη (24-48 ώρες), με συνοδό κνίδωση, ιστορικό ατοπίας είτε ατομικό είτε οικογενειακό και το σημαντικότερο ανταποκρίνεται σε αγωγή με αντιισταμινικά, κορτιζόνη και επινεφρίνη. Από την άλλη μεριά το βραδυκινικό εμφανίζεται μη ερυθματώδες, με βραδεία έναρξη 48-96 ώρες, χωρίς κνίδωση, ιστορικό κληρονομικού αγγειοιδήματος και δεν έχει ανταπόκριση στην προαναφερθείσα φαρμακευτική αγωγή (Πίνακας 2). Η διαφορική διάγνωση είναι σημαντική. Αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία πως η μη έγκαιρη αναγνώριση του τύπου αγγειοιδήματος αυξάνει τη πιθανότητα για λήψη επειγόντων μέτρων για αποκατάσταση της αναπνευστικής

οδού όπως διασωλήνωση, κρικοθυρεοειδοτομή και τραχειοστομία, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο ο ασθενής να καταλήξει.²²

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Πώς μπορεί να μας βοηθήσει όμως ο εργαστηριακός έλεγχος για να προσδιορίσουμε τον τύπο του κληρονομικού αγγειοιδήματος; Φυσικά, στο επίπεδο των επειγόντων δεν υπάρχει ο χρόνος για τη διεξαγωγή και την αναμονή των αποτελεσμάτων που θα έθεταν την αδιαμφισβήτητη διάγνωση. Το ιστορικό και η κλινική εικόνα θα μας κατευθύνουν. Η δραστηριότητα του C1-INH και η συγκέντρωσή του στο πλάσμα, μας κατευθύνουν περαιτέρω. Πιο συγκεκριμένα στον τύπο I αναμένουμε χαμηλά επίπεδα και λειτουργικότητα του C1-INH και μειωμένα επίπεδα του C4. Στον τύπο II όμως, ενώ τα επίπεδα του C4 είναι μειωμένα, ο C1-INH είναι μόνο λειτουργικά επηρεασμένος και τα επίπεδά του φυσιολογικά ή και αυξημένα (Πίνακας 3).²³ Ενώ η αύξηση των D-dimers έχει συσχευστεί στη βιβλιογραφία με το κληρονομικό αγγειοίδημα, είναι μη ειδικά για τη νόσο. Μια αδρή εκτίμηση προτείνεται από τον Bork et al, με μέτρηση του APTT. Η εύρεση μειωμένης τιμής του συνηγορεί για τη διάγνωση.²⁴ Φυσικά, στο επίπεδο των επειγόντων δεν υπάρχει ο χρόνος για τη διεξαγωγή και την αναμονή των αποτελεσμάτων που θα έθεταν την αδιαμφισβήτητη διάγνωση. Το ιστορικό και η κλινική

Πίνακας 2	Διαφορική διάγνωση αγγειοιδήματος	
	Ισταμινεργικό	Βραδυκινικό
	✓ Ερυθματώδες, κνισμώδες	• Μη ερυθματώδες, μη κνισμώδες
	✓ Ταχείας έναρξης/24-48h	• Βραδείας έναρξης/48-96h
	✓ Σύνοδος κνίδωση	• Χωρίς κνίδωση
	✓ Ανταπόκριση σε αγωγή με αντιισταμινικό, κορτιζόνη, επινεφρίνη	• Μη ανταπόκριση σε αγωγή με αντιισταμινικό, κορτιζόνη, επινεφρίνη
	✓ Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ατοπίας	• Ατομικό ή/και οικογενειακό ιστορικό κληρονομικού αγγειοιδήματος

edrosa M. et al, Annals of Medicine 2014

Πίνακας 3	Εργαστηριακός έλεγχος			
	Τύπος	C4	AgC1-INH	fC1-INH
I	↓	↓	↓	SERPING1
II	↓	Φυσιολογικό ή ↑	↓	SERPING1
F12	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	FXII

Farkas H. et al. Clin Rev Allerg Immunol 2016

κή εικόνα θα μας κατευθύνουν για άμεση παρέμβαση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

Η θεραπευτική προσέγγιση του κληρονομικού αγγειοοιδήματος πρέπει να εστιάσει στην πρόληψη των επεισοδίων. Η θεραπεία μπορεί να είναι είτε βραχείας είτε μακράς διάρκειας και στην περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, η θεραπεία πρέπει να εστιάσει στην αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων.

Σε κάθε περίπτωση η πρόληψη είναι ο στόχος μας. Το κληρονομικό αγγειοοίδημα είναι μια γενετική νόσος και δυστυχώς μια γενετική θεραπεία δεν είναι ακόμα διαθέσιμη (Πίνακας 4).²⁵

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Τα δεδομένα για τη θεραπεία όπως προκύπτουν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) προτείνουν την αντιμετώπιση ενός οξέος επεισοδίου με αναστολέα C1-INH που προέρχεται από πλάσμα εν-

Πίνακας 4	Θεραπεία στην Ελλάδα		
	Είδος φαρμάκου	Μηχανισμός δράσης	Ενδείξεις
pdhC1INH	Αποκατάσταση ανεπάρκειας C1 inh	Οξεία θεραπεία/προφύλαξη	
Ικατιμπάντη	Ανταγωνιστής β2-υποδοχέων βραδυκινίνης	Οξεία θεραπεία	
Τρανεξαμικό οξύ	Αντινωδολυτική δράση	Προφύλαξη	
Δαναζόλη	Παραγωγή C1inh δρώντας στο ηπατοκύτταρο	Προφύλαξη	
Lanadelumab	Μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της καλλικρεΐνης	Προφύλαξη	

Cicardi M. et al. Allergy 69: 602-16, 2004
Maurer et al, position paper EAACL, 2018

δοφλεβίως ή χορήγηση ικατιμπάντης υποδορίως. Η ικατιμπάντη είναι ανταγωνιστής των β2-υποδοχέων βραδυκινίνης και χρησιμοποιείται ευρέως. Ο C1-INH που χορηγείται ρυθμίζει την παραγωγή βραδυκινίνης και έτσι αποφεύγεται η περαιτέρω εξέλιξη της νόσου. Η ανταπόκριση είναι εντός 2 ωρών. Το τρανεξαμικό οξύ και τα ανδρογόνα δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση των επεισοδίων της νόσου. Η ecallantide (Kalbitor, Shire) που είναι αναστολέας της καλλικρεΐνης δυστυχώς δεν είναι διαθέσιμη στη χώρα μας, αλλά μόνο στις ΗΠΑ.²⁶

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Βραχεία Προφύλαξη

Η ενδοφλέβια χορήγηση C1-INH έχει σημαντική θέση σε καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν εξάρσεις της νόσου. Τέτοιες καταστάσεις αφορούν χειρουργικές επεμβάσεις όπως μια αμυγδαλεκτομή, αδενοειδεκτομή, οδοντιατρικές επεμβάσεις, ενδοσκοπήσεις και βρογχοσκοπήσεις. Δυστυχώς, καταστάσεις που συνδυάζονται με μικροτραυματισμούς και το συνοδό στρες θεωρούνται οι πιο συχνόι εκλυτικοί παράγοντες και πρέπει να αντιμετωπίζονται προληπτικά με χορήγηση πλάσματος που περιέχει τον παράγοντα.²⁷

Προφύλαξη Μακράς Διάρκειας

Είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για να μειωθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των επεισοδίων από κληρονομικό αγγειοοίδημα. Ποιοι ασθενείς όμως θα χρειαστούν προφύλαξη μακράς διάρκειας; Αυτό το ερώτημα θα απαντηθεί ξεχωριστά σε κάθε ασθενή. Η απάντηση συνδέεται με τον αριθμό, τη βαρύτητα, την εντόπιση των επεισοδίων, καθώς και με τον έλεγχο που επιτυγχάνεται με την αγωγή σε οξύ επεισόδιο.²⁷ Ακόμα και σε αυτούς τους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή μακράς διάρκειας πρέπει περιοδικά να γίνεται έλεγχος και κατ'επίκληση να λαμβάνεται αγωγή οξέος επεισοδίου αν δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητικός έλεγχος. Ενώ στην Ελλάδα υπάρχει διαθέσιμος παράγοντας C1-INH που χορηγείται μόνο ενδοφλεβίως, στις ΗΠΑ υπάρχει πρόσφατα και παράγοντας που χορηγείται υποδορίως (CLS Behring).²⁸ Παλαιότερες θεραπείες μακράς διάρκειας αφορούσαν τη δαναζόλη σε δόσεις (maximum 100-200 mg/day) αλλά η χρήση των ανδρογόνων μετά την έλευση των αναστολέων πλάσματος τείνει να πε-

ριοριστεί λόγω των ανεπιθύμητων ενέργειών τους, οι οποίες είναι κυρίως δοσοεξαρτώμενες. Το τρανεξαμικό οξύ κυρίως προτιμάται στα παιδιά, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες έναντι των ανδρογόνων αλλά και πάλι εμφανίζει λιγότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη χορήγηση πλάσματος με C1-INH. Η συνήθης δόση είναι 20 mg/kg στα παιδιά και 500-1000 mg στους ενήλικες ημερησίως.²⁹

ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Επανάσταση στη θεραπευτική φαρέτρα του κληρονομικού αγγειοοιδήματος έφερε η λαναντελουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της καλλικρεΐνης που χρησιμοποιείται στην προφυλακτική θεραπεία του νοσήματος. Η λαναντελουμάμπη συνδέεται εκλεκτικά με την καλλικρεΐνη και επιτυγχάνεται έτσι η ρύθμιση της βραδυκινίνης. Νέοι παράγοντες που στοχεύουν την καλλικρεΐνη, με από του στόματος χορήγηση βρίσκονται σε κλινικές μελέτες, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.³⁰

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η μεγαλύτερη πρόκληση που καλείται να αντιμετωπίσει ο θεράπων, είναι η σωστή διάγνωση του κληρονομικού αγγειοοιδήματος πριν μετατραπεί σε απειλητική για τη ζωή του ασθενούς κατάσταση. Η μη-ανταπόκριση στις γνωστές θεραπείες ισταμινεργικού αγγειοοιδήματος και η επικινδυνότητα της νόσου απαιτεί τη συνεχή επαγρύπνησή μας. Οι νέες θεραπευτικές επιλογές των τελευταίων χρόνων έχουν συνδράμει σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και έχουν συντελέσει στον έλεγχο της νόσου.³¹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019; 80:391-398.
2. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, et al. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26:383-386.
3. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33 Suppl 1: S145-156.

4. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012; 67:147-157.
5. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100:S30-40.
6. Longhurst HJ, Zanichelli A, Caballero T, et al. Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Exp Immunol*. 2017; 188:148-153.
7. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Correction to: The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020; 16:33.
8. Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24:353-361.
9. Jolles S, Williams P, Carne E, et al. A UK national audit of hereditary and acquired angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175:59-67.
10. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117:394-398.
11. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15:72.
12. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst HJ, et al. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy*. 2018; 8:42.
13. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygoren-Pursun E, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*. 2008; 338:14-20.
14. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104:314-320.
15. Li HH, Zuraw B, Longhurst HJ, et al. Subcutaneous C1 inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15:49.
16. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*. 2015; 70:1319-1328.
17. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017; 376:1131-1140.
18. Bork K, Koch P. Episodes of severe dyspnea caused by snoring-induced recurrent edema of the soft palate in hereditary angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 968-969.
19. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:692-697.
20. Goring HD, Bork K, Spath PJ, et al. [Hereditary angioedema in the German-speaking region]. *Hautarzt*. 1998; 49: 114-122.
21. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013; 33:457-470.
22. Jindal AK, Singh A, Anjani G, et al. Successful perioperative management of three patients with hereditary angioedema without C1 esterase inhibitor therapy: A developing country perspective. *Immunobiology*. 2020; 225: 152022.
23. Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract*. 2005; 59:594-599.
24. Bork K, Witzke G. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time May Help in Diagnosing Hereditary and Acquired Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 170:101-107.
25. Bork K, Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013; 45:7-16.
26. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6:1733-1741 e1733.
27. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017; 37:557-570.
28. Longhurst H, Farkas H. Biological therapy in hereditary angioedema: transformation of a rare disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20:493-501.
29. Wahn V, Aberer W, Aygoren-Pursun E, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents - A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31:974-989.
30. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020; 75:2879-2887.
31. Taya J, Veronez CLL, Pesquero JBB, Bork K, Grumach AS. Uncommon Signs Associated with Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020; 0.

ΝΕΟ ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

ΛΙΡΙΚΑΡ ΕCΖΕΜΑ MED

ΕΝΑ ΜΟΝΑΔΙΚΟ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ
[ΕΝΔΟΒΙΟΜΑ]

MICROBIOME
SCIENCE

- Εμπνευσμένο από την τεχνολογία των βακτηριοφάγων
- Στοχεύει συγκεκριμένα τον *S. aureus* που ευθύνεται για τη φλεγμονή
- Δεν επηρεάζει άλλα βακτήρια που είναι απαραίτητα για την υγεία του δέρματος

ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΝΑΝΤΙΑ ΣΤΟ ΕΚΖΕΜΑ
ΑΠΟ ΤΗΝ 3^η ΗΜΕΡΑ¹

ΤΡΙΠΛΗ ΔΡΑΣΗ

ΓΡΗΓΟΡΟ

ΣΚΟΤΩΝΕΙ ΤΟ 99%
ΤΟΥ *S. aureus*
ΣΕ 60 ΛΕΠΤΑ²

ΑΚΡΙΒΕΣ

ΔΕΝ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ
ΤΟ ΥΠΟΛΟΙΠΟ
ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ²

ΑΣΦΑΛΕΣ

ΔΕΝ ΠΡΟΚΑΛΕΙ
ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ²

30ml
ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ
ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ
ΣΤΟΥΣ 2-8°C



1. Κλινική μελέτη σε 43 ασθενείς
2. Αξιολόγηση in vitro

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Οι οδηγίες προς συγγραφείς υπάρχουν online στην ιστοσελίδα του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»: <http://www.syggros-hosp.gr>. Επιλέγοντας το εικονίδιο του Περιοδικού, είναι διαθέσιμες οι πληροφορίες για το περιοδικό «Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας».

Author guidelines are available online at the site of “Andreas Syggros” Hospital: <http://www.syggros-hosp.gr>. By clicking on the Journal’s Cover, detailed information for the Journal “Hellenic Dermato-Venerological Review” are available.

Υποβολή άρθρων

Η υποβολή των άρθρων γίνεται: • Ηλεκτρονικά: Γεωργία Κόκλα, e-mail: grgkokla@yahoo.gr • Ταχυδρομικά, στη διεύθυνση:

Για το περιοδικό

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Υπόψη κας Γεωργίας Κόκλα

Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”, Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Αθήνα

Η εργασία υποβάλλεται σε ένα (1) αντίγραφο, καθώς και σε δισκέτα ή CD. Οι εικόνες και οι πίνακες υποβάλλονται σε δύο (2) αντίγραφα και μπορούν να είναι και έγχρωμα. Στο πίσω μέρος των εικόνων να αναγράφεται ο τίτλος της εργασίας. Τα χειρόγραφα των εργασιών που δημοσιεύονται δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ

1. Άρθρα σύνταξης

Σύντομα άρθρα σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με την προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.

2. Ανασκοπήσεις

Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες από-

ψεις, περίπου 3000-5000 λέξεων. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις γραμμένες από έναν ή το πολύ δύο συγγραφείς.

3. Ερευνητικές εργασίες

Κλινικές δοκιμές ή κλινικές παρατηρήσεις και πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα αποτελέσματα. Να έχουν έκταση περίπου 3000 λέξεων.

4. Θεραπευτικές εργασίες

Πρόκειται για εργασίες πρωτότυπες ή ανασκοπήσεις με σκοπό να εξαχθούν θεραπευτικά αποτελέσματα.

5. Κλινικοεργαστηριακές μελέτες

Πρόκειται για εργασίες οι οποίες αφορούν σε μικρό ή μεγάλο αριθμό ασθενών, όπου συνδυάζεται η κλινική παρατήρηση και εμπειρία με την επιλεγμένη εργαστηριακή διερεύνηση, προκειμένου να εξαχθούν διαγνωστικά συμπεράσματα.

6. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Γίνονται δεκτά άρθρα, εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα ή εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μέθοδος με ελεγμένο το αποτέλεσμα.

7. Ιατρική επικαιρότητα και ειδικά άρθρα

Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων πάνω σε συγκεκριμένο θέμα (highlights). Συγγραφή μικρού αριθμού 3-4 σελίδων πάνω σε εξειδικευμένο θέμα. Βραχείες ενημερωτικές δημοσιεύσεις.

8. Γενικά θέματα

Θέματα που σχετίζονται με τις επιστήμες της υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του

περιοδικού. Ιατροκοινωνικά θέματα και οικονομικές αναλύσεις που αφορούν στη Δημόσια Υγεία.

9. Δερματοχειρουργική

Άρθρα τα οποία δίνουν έμφαση στη χειρουργική σκοπιά της Δερματολογίας.

10. Γράμματα προς τη Σύναξη

Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κλπ. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

11. Ιστοπαθολογία – Δερματολογία

Άρθρα τα οποία αναφέρονται στην ιστολογική εικόνα των δερματοπαθειών.

12. Αυτο-αξιολόγηση γνώσεων

Είναι γνωστή η μέθοδος της αυτο-αξιολόγησης και γίνεται με βάση τα διεθνή πρότυπα (βλ. American Academy of Dermatology).

13. Επιλεγμένη βιβλιογραφική ενημέρωση

Αφορά στην καταχώρηση περιλήψεων άρθρων, τα οποία έχουν ιδιαίτερη σπουδαιότητα ή πραγματική χρησιμότητα για την ιατρική πράξη και προέρχονται από το διεθνή ιατρικό τύπο. Στόχος είναι η ιατρική πληροφόρηση όσο το δυνατόν ευρύτερου ιατρικού κοινού, που δεν έχει τη δυνατότητα προσπέλασης στο διεθνή ιατρικό τύπο. Πρότυπο: *Excerpta Medica*.

14. Βιβλιοκριτική

15. Διατριβές

16. Διεθνής ενημέρωση

Ορισμένα από τα τεύχη του περιοδικού μπορούν να είναι μονοθεματικά και εκδίδονται από έναν ή δύο προσκεκλημένους, από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού, εκδότες (guest-editors), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τα τεύχη αυτά.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση γράφονται στη δημοτική. Πρέπει να είναι δακτυλογραφη-

μένα από τη μία πλευρά των σελίδων, με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί. Περιλαμβάνουν τίτλο, περίληψη ελληνική και αγγλική, λέξεις ευρετηρίου στα ελληνικά και στα αγγλικά, δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων, κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες. Το ονοματεπώνυμο του/των συγγραφέα/ων να γράφεται ολόκληρο στην ονομαστική. Ακολουθεί η κλινική, το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία, και η διεύθυνση, το τηλέφωνο, και η ηλεκτρονική διεύθυνση του/της συγγραφέα που είναι υπεύθυνος/η για την επικοινωνία. Οι οδηγίες προς τους συγγραφείς αναθεωρούνται συνεχώς και δημοσιεύονται στο πρώτο τεύχος κάθε χρόνου.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Είναι ευθύνη των συγγραφέων να δηλώνουν την παρουσία ή απουσία σύγκρουσης συμφερόντων στην σελίδα τίτλου του άρθρου.

Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό θεωρείται ότι μπορούν να δημοσιευτούν, με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευτεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται όμως τελικά αποτελέσματα εργασιών που δημοσιεύτηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει –κατά οποιονδήποτε τρόπο– δημοσιευτεί μερικά ή ολικά. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνοψίζονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμάται ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης. Ότι δημοσιεύεται σε περιοδικό του εξωτερικού, μπορεί να αναδημοσιευτεί με γραπτή έγκριση του διευθυντή σύνταξης.

Περίληψη

Η περίληψη και στις δύο γλώσσες (ελληνικά, αγγλικά) να περιλαμβάνει τα μηνύματα της εργασίας το πολύ σε 200 λέξεις.

Λέξεις – κλειδιά

3-6 λέξεις – κλειδιά στα ελληνικά και τα αγγλικά.

Βιβλιογραφία

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο να αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά

που εμφανίζονται. Στο βιβλιογραφικό κατάλογο αναγράφονται μόνο αυτές που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εξής: **α. Περιοδικά.** Γράφονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων, εφόσον είναι μέχρι τρεις (για πάνω από τρεις να αναγράφεται η ένδειξη και συν ή et al). Ακολουθεί ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό στην καθιερωμένη του συντομογραφία, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του άρθρου, π.χ. Scarborough D, Bisaccia E, Schven W et al. Anesthesia for the dermatologic surgeon. *Int J Dermatol* 1989; 28:629-637. Όταν πρόκειται για συμπλήρωμα, αναφέρεται αμέσως μετά το έπος, π.χ. 1989; 28 (Suppl 1): 629-630. **β. Βιβλία.** Γράφεται το επώνυμο και το αρχικό του ονόματος του συγγραφέα/ων, ο τίτλος του βιβλίου, η έκδοση, ο τόπος έκδοσης, ο εκδότης, το έτος· π.χ., Rook A, Wilkinson DS, Edling FJC et al. *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986. Όταν αναφέρεται ένα κεφάλαιο από ένα βιβλίο, γράφεται ως εξής: Επώνυμο, αρχικά ονόματος συγγραφέα, τίτλος κεφαλαίου. Στο /In: Συγγραφείς βιβλίου, τίτλος βιβλίου, τόπος έκδοσης, εκδότης, έτος, σελίδες· π.χ., Goltz R. Paget's disease, mammary and extra mammary. In: Chun AC,

Edelson RL (eds) *Malignant tumors of the skin*. London: Arnold, 1999: p 294-300.

Φωτογραφίες

Οι φωτογραφίες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστά αρχεία .jpeg ή .tiff μορφή. Σε περίπτωση που μπορεί να αναγνωριστεί η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να αποστέλλεται **φόρμα συγκατάθεσης φωτογραφιών**. Οι λεζάντες των φωτογραφιών να παρέχονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

Συνοδευτική επιστολή παραχώρησης copyright

Όλα τα χειρόγραφα να συνοδεύονται από επιστολή που να υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η **συνοδευτική επιστολή** πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί από όλους τους συγγραφείς, καθώς και ότι ο συγγραφέας μεταβιβάζει το copyright της εργασίας και των φωτογραφιών στη Σύμβαση του περιοδικού.

NEW

EVRYÀL®

HYALURONIC DERMAL FILLER



Ever Young with Hyaluronic Acid

Meet Evryal, a new generation of cross-linked hyaluronic acid fillers for the treatment of skin blemishes.



CARER PHARMACEUTICALS PC.
24 Lagoumitzi str. 17671, Athens
Tel.: 211 1097 232, 6943902544, 6944057075
www.carer.gr, www.evryal.com

Καρδιά και Δέρμα

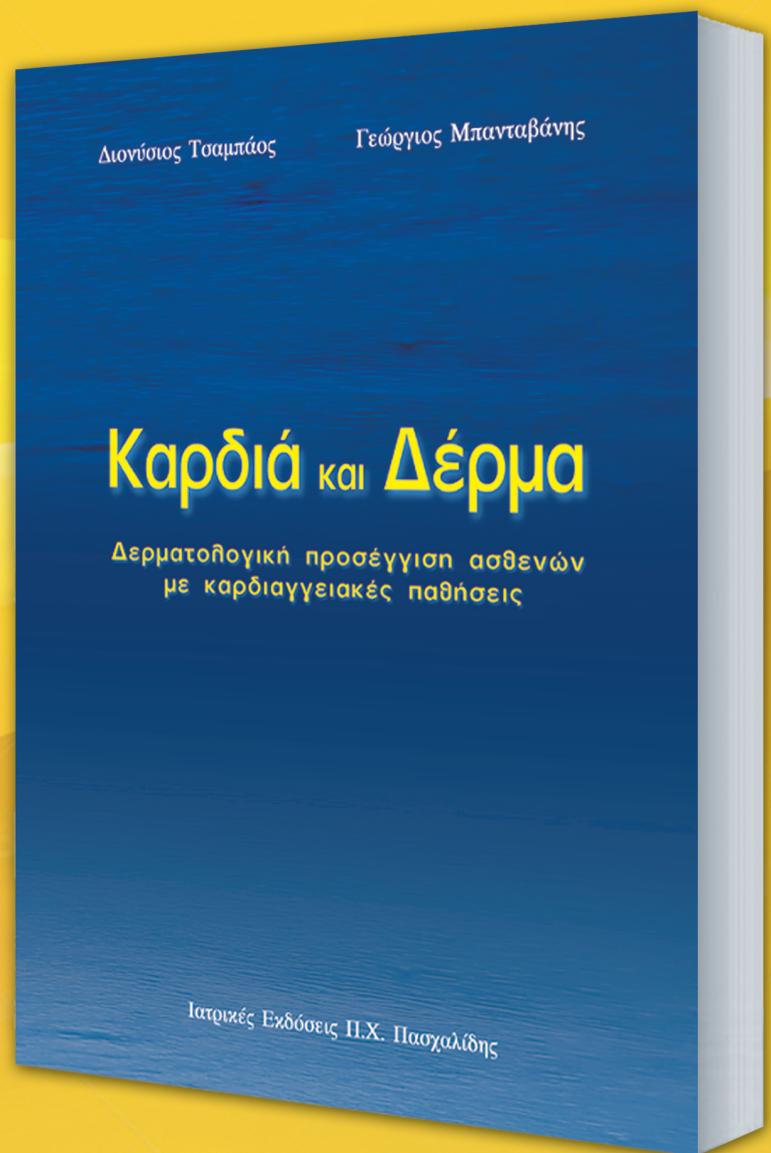
Δερματολογική Προσέγγιση Ασθενών με Καρδιακές Παθήσεις

Χαρτόδετο • 583 σελίδες • ISBN: 978-960-399-667-5

Τιμή: €45

*Διονύσιος Τσαμπάος
Γεώργιος Μπανταβάνης*

Η καρδιολογία και η Δερματολογία, δύο εκ πρώτης όψεως άσχετες μεταξύ τους ειδικότητες, στην πραγματικότητα έχουν πολλαπλά σημεία επαφής κυρίως σε κλινικό επίπεδο.



*Για Πληροφορίες-Παραγγελίες
Βιβλιοπωλείο Εκδόσεων Επιστημών*

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, τ.κ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012

Fax: 210 7759 141

email: info@inbooks.gr,

site: www.inbooks.gr

βιβλιοπωλείο

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

