

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

(πρώην Αρχαία Νοσοκομείου "Α. Συγγρός")

Τριμηνιαία Έκδοση Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

HELLENIC DERMATO-VENEREOLOGICAL REVIEW

Quarterly edition of the Hospital "A. Sygros"

Foundation I.A. Sygros

Εκδότης-Διευθυντής

Στρατιγός Α.

Επίτιμος Διευθυντής

Ρηγόπουλος Δ.

Βοηθός έκδοσης

Γρηγορίου Σ.

Επιμέλεια παραγωγής

Κόκλα Γ.

Γρηγορίου Σ.

Ιδιοκτησία

Εφορεία Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

Κληροδότημα Ιφ. Α. Συγγρού

Publisher-Director

Stratigos A.

Director emeritus

Rigoropoulos D.

Associate editor

Grigoriou S.

Developmental editor

Kokla G.

Grigoriou S.

Property

Foundation of I.A. Sygros

Section Editors

1. Ιωαννίδης Δ.

- Βιβλιογραφική Ενημέρωση

- Review of Medical Literature

2. Κατσαρού - Κάτσαρη Α.

- Παιδοδερματολογία

- Pedodermatology

3. Κωστάκης Π.

- Δερματοχειρουργική - Laser

- Dermatosurgery - Laser

4. Μαντέκου-Λεφάκη Ι.

- Ποιά είναι η Διάγνωσή σας;

- Quiz

5. Νικολαΐδου Η.

- Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

- Sexually Transmitted Diseases

6. Σταυρόπουλος Π.Γ.

- Θεραπευτική

- Therapeutics

Συντακτική επιτροπή

Αντωνίου Χ.

Αυγερινού Γ.

Γρηγορίου Σ.

Δεσυνιώτη Κ.

Ζαφειρίου Ε.

Κουσκούκης Κ.

Κρασαγάκης Κ.

Krüger-Κρασαγάκη S.

Λαζαρίδου Ε.

Πατσαοτή Α.

Πετρίδης Α.

Ποτουρίδου Ε.

Ρουσάκη Α.

Σταυρόπουλος Π.

Στεφανάκη Ε.

Στεφανάκη Χ.

Στρατιγός Α.

Σωτηριάδης Δ.

Χαϊδεμένος Γ.

Χασάπη Β.

Editorial board

Αντωνίου C.

Αυγερινού G.

Γρηγορίου S.

Dessinioti C.

Zafiriou E.

Kouskoukis K.

Krasagakis K.

Krüger-Krasagaki S.

Lazaridou E.

Patsatsi A.

Petridis A.

Potouridou E.

Rousaki A.

Stavropoulos P.

Stefanaki I.

Stefanaki Ch.

Stratigos A.

Sotiriadis D.

Chaidemenos G.

Chasapi V.

ISSN: 1105-3828

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ

Ι. ΔΡΑΓΟΥΜΗ 5, ΚΑΙΣΑΡΙΑΝΗ, ΑΘΗΝΑ 161 21

ΤΗΛ: 210-7210839, FAX: 210-7211122

ISSN: 1105-3828

ADDRESS

Ι. ΔΡΑΓΟΥΜΗ 5, ΚΑΙΣΑΡΙΑΝΗ, ΑΘΗΝΑ 161 21

TEL: +3210-7210839, FAX: 210-7211122

Επεξεργασία - Εκτύπωση



C-M-Y-K GRAPHIC DESIGN STUDIO ΕΠΕ

ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ

ΤΕΤΡΑΠΟΛΕΩΣ 4-8, ΑΘΗΝΑ 11527

ΤΗΛ. 0030.210-7489411



C-M-Y-K GRAPHIC DESIGN STUDIO ΕΠΕ

4-8 TETRAPOLEOS ST, ATHENS, 11527

ΤΗΛ. 0030.210-7489411

FAX: 0030.210-7759421

Copyright

Τα άρθρα που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ είναι ιδιοκτησία του περιοδικού και απαγορεύεται η ολική ή μερική αναδημοσίευσή τους χωρίς γραπτή έγκριση του διευθυντή έκδοσης.

Αναγνώριση *Ελλην. Επιθ. Δερμ. Αφροδ.*: Απόφ. 6 της 85ης Ολομ/20.6.1991 ΚΕΣΥ, Νόμος, 1397/83, άρθρο 27 § 3.

Accepted papers for publication in *Hellenic Dermato-Venereological Review* may not be reproduced, in whole or in part, without the written consent of the editor in chief.

Hellen, Dermatol, Venereol, Rev. is recognized, according to the decision 6 of June 20th, 1991, by the Central Health Council (Law 1397/83, article 27 § 3).

NEA

FREZYDERM atoprel

ΕΚΖΕΜΑ – ΑΤΟΠΙΚΟ ΔΕΡΜΑ ΜΙΑ ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ ΞΕΚΙΝΑΕΙ

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

του κατάλληλου σχήματος φροντίδας για το ξηρό, ευαίσθητο και
εύθραυστο δέρμα ανάλογα με τις ανάγκες του



Στηρίζεται στο **Λειτουργικό Λιπιδικό Περιεχόμενο**
(Functional Lipidic Content F.L.C.) των συνθέσεων και στο
Μη Πτητικό Περιεχόμενο τους (Non Volatile Content N.V.C.)



CE 2803



ΑΝΑΛΙΠΑΝΣΗ



ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ



ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ



ΕΝΔΥΝΑΜΩΣΗ
ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Δερματική λειψμανίαση: Νεώτερα επιδημιολογικά δεδομένα
στην Ελλάδα157
Πιπεράκη Ε-Θ., Πανοπούλου Α.Δ., Δούβαλη Θ., Χρυσού Σ-Ε., Νικολαΐδου Η.

Εμφάνιση εκτεταμένης γυροειδούς αλωπεκίας
σε ασθενή με ψωρίαση κατά πλάκας υπό adalimumab173
Κωτσιοπούλου Ι., Στεφανάκη Ειρ., Στρατηγός Α.

Εντοπισμένο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές: Μια διαγνωστική πρόκληση185
Ζαχαροπούλου Αικ., Σγόντζου Θ., Ζουριδάκη Ε.

Η θέση των αναστολέων της Ιντερλευκίνης 23 (IL-23 inhibitors)
στην αντιμετώπιση της κοινής κατά πλάκας ψωρίασης
μέτριας-σοβαρής μορφής191
Καλαμάτα Μ., Ρομποτή Ν., Νικολαΐδου Η., Στρατηγός Α.

Επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα για τη διαπυτυκική ιδρωταδενίτιδα
στην Ελλάδα: μια συγχρονική μελέτη 1301 ατόμων197
Λιάκου Αικ., Καλαμάτα Μ., Τσαντές Α., Ρηγόπουλος Δ., Στρατηγός Α.

Οδηγίες για τους συγγραφείς207

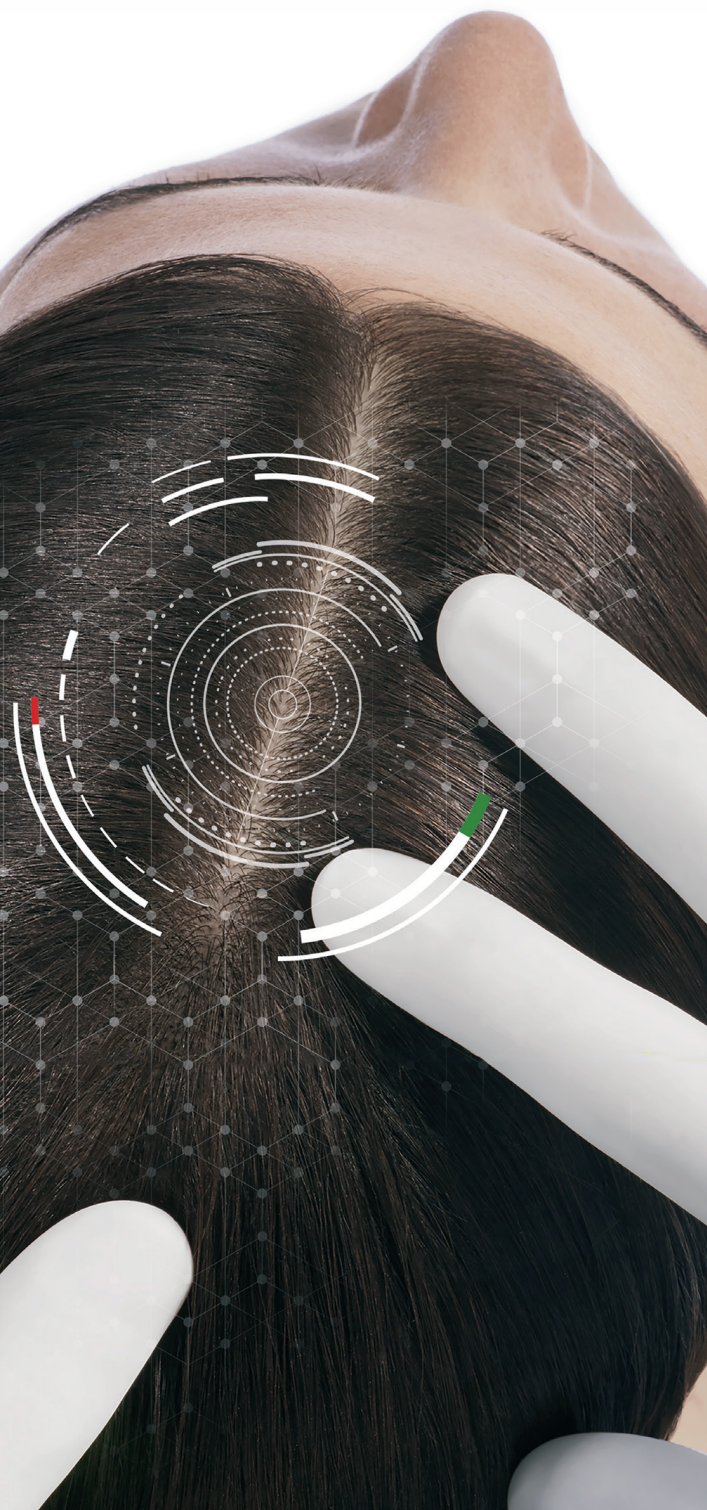
DERCOS

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΑ ΜΑΛΛΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΤΡΙΧΩΤΟ

NEO ΣΑΜΠΟΥΑΝ DERCOS PSOLution

ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ¹

ΙΣΧΥΡΗ ΚΕΡΑΤΟΛΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ
ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ²



5%
ΟΥΡΙΑ



2%
ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ



1%
ΓΛΥΚΕΡΙΝΗ



DERCOS
TECHNIQUE

PSOLution

SHAMPOOING
TRAITANT
KÉRATORÉDUCTEUR

CUIRS CHEVELUS
À TENDANCE PSORIASIQUE
PSORIASIS-PRONE
SCALP

KERATO-REDUCING
TREATING SHAMPOO

200 ml

Hypoallergénique
Hypoallergenic

VICHY
LABORATOIRES

1. Κλινική μελέτη σε 52 ασθενείς με ψωρίαση σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή. Αξιολόγηση μετά από 2 εβδομάδες.
2. Αυτοαξιολόγηση σε 50 άτομα, μετά από 4 εβδομάδες καθημερινής χρήσης.

VICHY
LABORATOIRES

Contents

Reviews

Cutaneous leishmaniasis: Recent epidemiological data from Greece157
Piperaki E-T., Panopoulou A.D., Douvali T., Chryssou S-E., Nicolaidou E.

Development of disseminated alopecia areata following
adalimumab administration in a patient with psoriasis173
Kotsiopoulou I., Stefanaki E., Stratigos A.

Localized bullous pemphigoid: A diagnostic challenge185
Zacharopoulou C., Sgontzou Th., Zouridaki E.

The role of IL 23 Inhibitors in the treatment of moderate-to-severe
plaque psoriasis191
Kalamata M., Roboti N., Nikolaidou H., Stratigos A.

Epidemiological and clinical data for hidradenitis suppurativa
in Greece: a cross-sectional study of 1301 individuals197
Liakou C., Kalamata M., Tsantes A., Rigopoulos D., Stratigos A.

Instructions to authors207

Παιδιατρική Δερματολογία

Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης
Ανδρέας Κατσάμπας
Αλέξανδρος Στρατηγός
Γεώργιος Χρούσος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

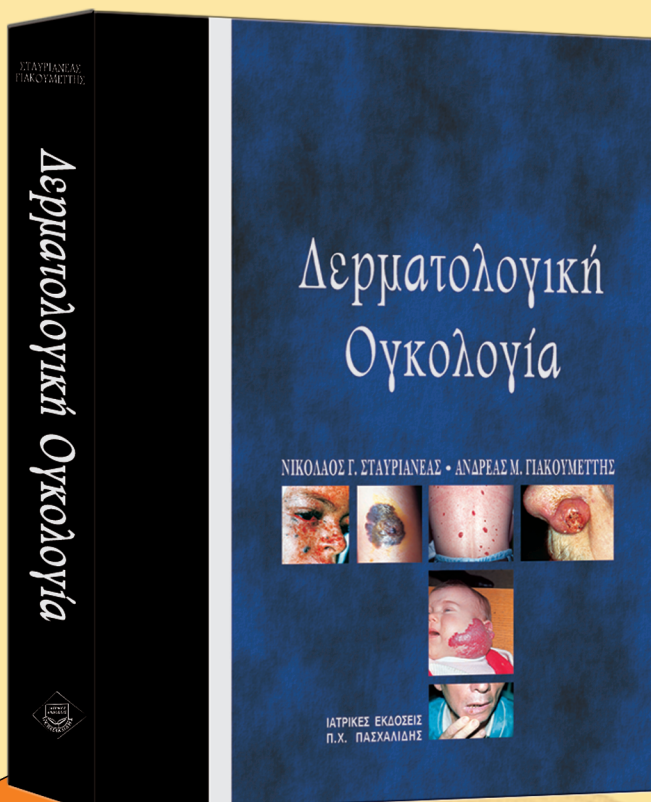
ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΚ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ • ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΜΦΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΧΟΡΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗΣ • ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ • ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΕΞ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ • ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΦΩΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ • ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΙΣΤΟΥ • ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΘΡΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΚΤΥΟΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ • ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΡΙΚΕΤΤΙΑ • ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΥΔΑΤΟΣ • ΔΗΓΜΑΤΑ ΕΝΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ

€80



ISBN: 960-399-354-9

Σελ. 772



€100

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξορτήματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φωτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοϊστοχημεία στη Διάγνωση των Όγκων Δέρματος • Ογκογόνο Ιοί HPV • Καλοήθεις Όγκοι Επιδερμίδας • Σμηγματορροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοακανθώματα • Όγκοι εξ Εναποθέσεων - Ξανθελόματα • Πολυκεντρική Δικτυοϊσοκυττάρωση • Νευροϊνωμάτωση • Τενοντοεπιτρίτιδες, Υμενικές Κύστεις, Ορογόνο Θύλακοι, Γάγγλια, Οζιδία/Τόφοι • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αύθικτοι Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφοπεριπλαστικών Εξορθημάτων Δέρματος • Παραφωρίωση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφωματοειδής Βλατίωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγοειδής Μυκητίαση • Λανγκερχανόσεις • Όγκοι των Εξορθημάτων Δέρματος • Μελαγχρωματικό Ξηροδέρμα • Αιμαγγείωμα και Αγγειακές Δυσπλασίες Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Παθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser. Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Τα Παλμικά Laser της Επιλεκτικής Φωτοθεραπείας στη Θεραπεία Αγγειακών και Μελαγχρωματικών Όγκων Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO2 και ND: YAG Laser • Προ-

φυλάξεις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δυσνηκία Παρανεοπλασματικές Δερματικές Εκδηλώσεις • Δερματομυοϊστίδια-Πολυμυοϊστίδια: Ό,τι Νεότερο • Βιοψία Όγκων Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδας • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία: Καρκίνου του Τραχήτου της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασιών των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μύτης - Καρκίνου του Έξω Οτός - Καρκίνου του Χειλούς • Ο Καρκίνος της Περαιάς και του Τραχήλου • Όγκοι και Ογκόμορφοι Σχηματισμοί των Μαλακών Μοριών των Άνω Ακρών • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρενων - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του Θήλεος • Ρινοφύμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γλυκάντιοι Μελαγχρωματικοί Σπύλοι • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενεκευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χώρας • Μαχαλιώσις Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονομυοβροβονχική Λεμφαδενεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοινωμάτων, των Προεχόντων Δερματοϊνοσαρκομάτων και των Σαρκατωμάτων των Μαλακών Μοριών με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

Οι τιμές των βιβλίων μπορούν να τροποποιηθούν χωρίς προειδοποίηση.

βιβλιοπωλείο **ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

BROKEN HILL
Publishers Ltd

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες
Βιβλιοπωλείο Επιστημών
Τετραπόλεως 14 Αμπελόκηποι, Τ.Κ. 115 27
Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012,
Fax.: 210 7759 141
e-mail: info@inbooks.gr
site: www.inbooks.gr

Δερματική λειψμανίαση: Νεώτερα επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα

Πιπεράκη Ε-Θ
Πανοπούλου Α.Δ.
Δούβαλη Θ.,
Χρυσού Σ-Ε.
Νικολαΐδου Η.

Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών
Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων Αθήνας «Ανδρέας Συγγρός»
Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων Αθήνας «Ανδρέας Συγγρός»
Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων Αθήνας «Ανδρέας Συγγρός»
Α΄ Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων, Εθνικό και Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων Αθήνας «Ανδρέας Συγγρός»

Περίληψη

Οι λειψμανιάσεις, δερματική, βλεννογονοδερματική και σπληαχνική, αποτελούν ομάδα νοσημάτων που οφείλονται σε διάφορα είδη του παρασιτικού πρωτοζώου *Leishmania*. Η μετάδοση τους στον άνθρωπο πραγματοποιείται με το δήγμα μολυσμένων θηλυκών φλεβοτόμων. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφέρονται ο κύκλος ζωής των παρασίτων και επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν στη γεωγραφική κατανομή, τους φορείς και τις δεξαμενές της λείμωξης (άνθρωπος, διάφορα άλλα θηλαστικά). Παρουσιάζονται οι διάφορες κλινικές μορφές της νόσου βάσει του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα και αναλύονται η παθογένεια, η ιστοπαθολογία, η ανοσολογία της δερματικής λειψμανίασης, οι μέθοδοι εργαστηριακής διάγνωσης και η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του νοσήματος σύμφωνα με στοιχεία από την ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία. Παρατίθενται κλινικά και επιδημιολογικά στοιχεία που συνελέγησαν αναδρομικά από περιστατικά δερματικής λειψμανίασης που διαγνώσθηκαν και αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός» την εικοσαετία 2000-2019. Η σταδιακή αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων σε μετανάστες και πρόσφυγες από ενδημικές περιοχές της Μέσης Ανατολής και της Δυτικής Ασίας καθιστά επιτακτική την ανάγκη για έγκαιρη και σωστή διάγνωση, ταυτοποίηση και προσεκτική επιδημιολογική επιτήρηση του νοσήματος.

Cutaneous leishmaniasis: Recent epidemiological data from Greece
Piperaki E-T., Panopoulou A.D., Douvali T., Chryssou S-E., Nicolaidou E.

Summary

Cutaneous, mucosal and visceral leishmaniasis is a group of diseases caused by various species of the parasitic protozoan *Leishmania*. It is transmitted to man through the bite of infected female phlebotomine sandflies. This review summarizes the parasite's life cycle and epidemiological data related to geographical distribution, vectors and reservoirs. We present the clinical forms of the disease based on the causative agent and the pathogenesis, histopathology, immunology of cutaneous leishmaniasis, the methods of laboratory diagnosis and the modern therapeutic approach of the disease, based on Greek and international literature. We report clinical and epidemiological data collected retrospectively from cases of cutaneous leishmaniasis that were diagnosed and treated in "Andreas Syggros" hospital from 2000 to 2019. The gradual increase of cases in immigrants and refugees from endemic regions in the Middle East and West Asia during that time underlines the need for accurate and timely diagnosis and disease surveillance.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Δερματική λειψμανίαση, εργαστηριακή διάγνωση, θεραπεία, επιδημιολογία, Ελλάδα

KEY WORDS • Cutaneous leishmaniasis, laboratory diagnosis, treatment, epidemiology, Greece

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι λειψομανιάσεις είναι ομάδα νοσημάτων που προκαλούνται από τουλάχιστον 20 είδη του γένους *Leishmania* που είναι παθογόνα για τον άνθρωπο. Τα είδη *Leishmania* είναι παρασιτικά πρωτόζωα που ανήκουν στην οικογένεια Trypanosomatidae και μεταδίδονται σε θηλαστικά - ξενιστές με το δήγμα μολυσμένων θηλυκών φλεβοτόμων (σκνίπες). Το γένος *Leishmania* διακρίνεται σε δύο υπογένη, βάσει της θέσης όπου εξελίσσονται τα παράσιτα μέσα στο έντερο της σκνίπας. Οι οργανισμοί του υπογένους *Leishmania* αναπτύσσονται μόνο στο πρόσθιο έντερο, ενώ εκείνοι του υπογένους *Viannia* στο μέσο και οπίσθιο έντερο του εντόμου¹.

Το κλινικό φάσμα της νόσου περιλαμβάνει διάφορα σύνδρομα ποικίλης βαρύτητας, από αυτοϊώμενες ως βαριές δερματικές βλάβες που προκαλούν αναπηρία και από υποκλινική σπλαχνική διασπορά ως θανατηφόρο συστηματική νόσο. Λόγω της ποικιλίας των κλινικών εκδηλώσεων δεν είναι εύκολη η ταξινόμηση βάσει κλινικών ευρημάτων. Αρχικά η ταξινόμηση του γένους *Leishmania* βασιζόταν στην κλινική εικόνα (δερματική, βλεννογονοδερματική, σπλαχνική) και τη γεωγραφική εντόπιση (Παλιός Κόσμος: Αφρική, Ευρώπη και Ασία, Νέος Κόσμος: Αμερική)¹. Αν και η ταξινόμηση αυτή χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα, με την εφαρμογή βιοχημικών και γενετικών κριτηρίων οι ταξινομητικές ομάδες δε συμπίπτουν πλέον με τις αναγνωρισμένες νοσολογικές οντότητες. Η ταξινόμηση των ειδών *Leishmania*, η γεωγραφική τους κατανομή και οι σχετιζόμενες με αυτά κλινικές εικόνες φαίνονται στον Πίνακα 1².

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ - ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ

Κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του το παράσιτο απαντά με δύο μορφές, το αμαστιγωτό που απαντάται μέσα στο θηλαστικό - ξενιστή και το προμαστιγωτό που απαντάται στον ασπόνδυλο φορέα (σκνίπα). Το αμαστιγωτό είναι ωοειδής, ακίνητη, ενδοκυττάρια μορφή, διαμέτρου 2-6 μm που περιέχει το σκούρο στρογγυλό πυρήνα και το ραβδοειδή κινητοπλάστη, ενώ το προμαστιγωτό είναι επιμήκης εξωκυττάρια μορφή, διαστάσεων 15-30 μm επί 1.5-3.5 μm, κινητή με τη βοήθεια μονήρους ελεύθερου μαστιγίου κινητοπλάστης¹.

Στη θέση του δήγματος του φλεβοτόμου ενίενται στο δέρμα του θηλαστικού τα μολυσματικά μετακυκλικά προμαστιγωτά, τα οποία φαγοκυτταρώνονται

από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) του ξενιστή και διαφοροποιούνται σε αμαστιγωτά σε διάστημα περίπου 12-24 ωρών, υπό την επίδραση του χαμηλού pH και της θερμοκρασίας του σώματος του θηλαστικού-ξενιστή. Τα αμαστιγωτά πολλαπλασιάζονται με διχοτόμηση μέσα στα μακροφάγα, ώπου αυτά καταστρέφονται, απελευθερώνοντας παράσιτα τα οποία φαγοκυτταρώνονται από άλλα κύτταρα του ΔΕΣ. Στη δερματική λειψομανίαση (ΔΛ) τα αμαστιγωτά περιορίζονται στο δέρμα με αποτέλεσμα οζώδεις ή ελκωτικές δερματικές βλάβες ενώ στη σπλαχνική λειψομανίαση (ΣΛ) εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και διασπείρονται στα όργανα του ΔΕΣ όπως ο μυελός των οστών, ο σπλήνας και το ήπαρ. Αργότερα, όταν άλλοι θηλυκοί φλεβοτόμοι τσιμπήσουν το μολυσμένο θηλαστικό, ενδέχεται να προσλάβουν μολυσμένα μακροφάγα μαζί με το γέυμα αίματος. Μέσα στο έντερο του φλεβοτόμου τα μακροφάγα διαλύονται και τα αμαστιγωτά διαφοροποιούνται σε προκυκλικά προμαστιγωτά τα οποία πολλαπλασιάζονται είτε στο πρόσθιο (υπογένος *Leishmania*) είτε στο οπίσθιο έντερο (υπογένος *Viannia*) του εντόμου. Στη συνέχεια μεταναστεύουν στο πρόσθιο έντερο όπου και μεταμορφώνονται στα κινητά μετακυκλικά προμαστιγωτά, τη μολυσματική για το θηλαστικό ξενιστή μορφή του παρασίτου, έτοιμα για ενοφθαλμισμό στο επόμενο θύμα¹.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Γεωγραφική κατανομή

Η λειψομανίαση απαντάται σε 98 χώρες σε 5 ηπείρους, έχει το 9ο μεγαλύτερο φορτίο νοσηρότητας μεταξύ των λοιμωδών νοσημάτων και πλήττει ως επί το πλείστον τους φτωχότερους πληθυσμούς του πλανήτη. Η επιδημιολογία της συσχετίζεται με παράγοντες που επηρεάζουν τους αποθηκευτικούς της ξενιστές, όπως βίαιες μαζικές μετατοπίσεις πληθυσμών, έλλειψη οικονομικών πόρων, ανεπαρκής διατροφή και στέγαση, ανοσολογική ανεπάρκεια και περιβαλλοντικές μεταβολές όπως κλιματικές αλλαγές, αποψίλωση των δασών και ανοργάνωτη αστικοποίηση. Η ετήσια επίπτωση υπολογίζεται σε 900.000 -1.3 εκατ. με 700.000 - 1.2 εκατ. κρούσματα δερματικής και 200.000 - 400.000 κρούσματα σπλαχνικής ενώ οι θάνατοι ανέρχονται σε 20.000-30.000 ετησίως³. Το 95% του συνολικού φορτίου νοσηρότητας της δερματικής λειψομανίασης απαντάται στην Αμερικανική ήπειρο, τη λεκάνη της Μεσογείου, τη Μέση Ανατολή

Πίνακας 1	Κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των κυριότερων ειδών <i>Leishmania</i> .		
	Είδος	Γεωγραφική κατανομή	Κλινικά σύνδρομα
	<i>Leishmania tropica</i>	Βόρεια Αφρική, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία, Ινδία, Πακιστάν, βορειοανατολική λεκάνη της Μεσογείου.	Εντοπισμένη ΔΛ, Λυκοειδής ΔΛ (Leishmaniasis recidivans)
	<i>Leishmania major</i>	Βόρεια Αφρική, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία, Ινδία, Πακιστάν.	Εντοπισμένη ΔΛ
	<i>Leishmania infantum</i>	ΣΛ: Δυτική Ευρώπη, Κίνα, Βραζιλία, Νότιος Αμερική. Εντοπισμένη ΔΛ: Δυτική Ευρώπη, Κίνα, Βραζιλία, Νότιος Αμερική, Κεντρική Αμερική.	ΣΛ, Εντοπισμένη ΔΛ
	<i>Leishmania aethiopica</i>	Αιθιοπία, Κένυα, Ουγκάντα	Εντοπισμένη ΔΛ, διάχυτη ΔΛ
	<i>Leishmania donovani</i>	Ινδία, Μπαγκλαντές, Νεπάλ, Αιθιοπία, Σουδάν, Κένυα	ΣΛ, ΜΚΔΛ (PKDL)
	<i>Leishmania brasiliensis</i>	Νότιος Αμερική	ΔΛ, ΒΔΛ
	<i>Leishmania mexicana</i>	Νότιος Αμερική	Εντοπισμένη ΔΛ
	<i>Leishmania amazonensis</i>	Νότιος Αμερική	Εντοπισμένη ΔΛ, διάχυτη ΔΛ
	<i>Leishmania guyanensis</i>	Νότιος Αμερική	ΔΛ, ΒΔΛ

ΔΛ: Δερματική λείσμανιαση, ΣΛ: Σπλαγχνική λείσμανιαση, ΜΚΔΛ (PKDL): Μετά kala-azar Δερματική λείσμανιαση (Post kala-azar dermal leishmaniasis), ΒΔΛ: Βλεννογονοδερματική λείσμανιαση²

και την Κεντρική Ασία ενώ η νόσος απαντά επίσης σε περιοχές της Ανατολικής Αφρικής. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η πλειοψηφία των κρουσμάτων δερματικής λείσμανιασης, περίπου τα δύο τρίτα, παρατηρείται στη Βραζιλία, Κολομβία, Αλγερία, Ιράν, Αφγανιστάν και Συρία⁴.

Η δερματική λείσμανιαση στον Παλαιό Κόσμο (Ασία, Αφρική και Ευρώπη) οφείλεται κυρίως σε 4 είδη: τη *L. major*, τη *L. tropica*, τη *L. infantum* (που προκαλούν εντοπισμένη δερματική λείσμανιαση) και τη *L. aethiopica* (που προκαλεί εντοπισμένη και διάχυτη δερματική λείσμανιαση). Η ΔΛ από *L. major* είναι η συχνότερα απαντώμενη μορφή και ενδημεί στη Βόρεια Αφρική, τη Μέση Ανατολή την Κεντρική Ασία, την Ινδία και το Πακιστάν. Η ΔΛ από *L. tropica* έχει πιο περιορισμένη γεωγραφική κατανομή στις ίδιες περιοχές και στη βορειοανατολική λεκάνη της Μεσογείου. Η *L. aethiopica* απαντάται μόνο στην Αιθιοπία, την Κένυα και την Ουγκάντα^{1,5}. Επιδημίες ΔΛ από *L. tropica* έχουν παρατηρηθεί σε περιόδους πολέμου, π.χ. Στο Αφγανιστάν τη δεκαετία του 1990, σε στρατόπεδα προσφύγων στο Πακιστάν και πιο πρόσφατα μετά τον πόλεμο στη Συρία.

Το ευρύτερα διαδεδομένο αίτιο ΔΛ στη Νότια Αμερική είναι η *L. brasiliensis* και ακολουθούν οι *L. guyanensis* (περιοχή του Αμαζονίου), *L. panamensis* (Παναμάς και Κολομβία), *L. peruviana* και *L. mexicana* (Μεξικό και Μπελίζ). Αν και παλαιότερα η ΔΛ αποτελούσε κυρίως σποραδική νόσο ατόμων που για επαγγελματικούς ή στρατιωτικούς λόγους εισέρχονταν στα δάση της περιοχής, σήμερα παρατηρούνται συχνά επιδημίες όταν μη άνοσοι πληθυσμοί παρεισφρύνουν σε περιοχές δασικής μετάδοσης στα πλαίσια μετανάστευσης και αποψίλωσης των δασών^{1,5}.

Φορείς - Δεξαμενές

Οι φλεβοτόμοι (σκνίπες) ανήκουν στην οικογένεια Psychodidae και είναι μικρά, τριχωτά έντομα μήκους 2-4 mm. Από τα περίπου 1000 γνωστά είδη 70 είδη που ανήκουν στα γένη *Phlebotomus*, *Sergentomyia* και *Lutzomyia* αποτελούν αποδεδειγμένα φορείς της *Leishmania*. Κατά τη διάρκεια της ημέρας αναπαύονται σε δροσερά και σκοτεινά μέρη, όπως ρωγμές τοίχων, λαγούμια τρωκτικών, ρωγμές βράχων και φωλιές τερμιτών. Το δειλινό ενεργοποιούνται και πετούν μι-

κρές αποστάσεις⁵. Αμφότερα τα φύλα τρέφονται με φυτικά σάκχαρα, αλλά τα θηλυκά χρειάζονται γεύμα αίματος για την ωοτοκία. Η ωρίμανση των φλεβοτόμων απαιτεί 30-60 ημέρες και πραγματοποιείται σε υγρά μικροπεριβάλλοντα, πλούσια σε οργανική ύλη. Η ακριβής εντόπιση των τόπων αναπαραγωγής τους παραμένει άγνωστη, δυσχεραίνοντας τις προσπάθειες ελέγχου. Το θηλυκό έντομο καθίσταται μολυσματικό 7-10 ημέρες μετά την πρόσληψη μολυσμένου αίματος και παραμένει μολυσμένο δια βίου. Ο θηλαστικός ξενιστής παραμένει μολυσματικός για όσον καιρό παραμένουν μολυσμένα με *Leishmania* μακροφάγα στο δέρμα ή στην κυκλοφορία του. Ο άνθρωπος μπορεί να παραμείνει μολυσματικός για τους φλεβοτόμους ακόμη και μετά την κλινική ίαση, ειδικά αν πάσχει από οζώδη μορφή PKDL (post-kala-azar dermal leishmaniasis). Παραμένει άγνωστο το κατά πόσον ασυμπτωματικά μολυσμένα άτομα παίζουν ρόλο στη μετάδοση, έχει ωστόσο δείχθει ότι ασυμπτωματικοί σκύλοι είναι μολυσματικοί⁵.

Στον Παλαιό Κόσμο η ΔΛ απαντάται σε άνυδρες περιοχές ακόμη και σε ερήμους ενώ στο Νέο Κόσμο συνήθως συσχετίζεται με δάση. Η μετάδοση της ΔΛ μπορεί να είναι ανθρωπονοτική ή ζωονοτική. Η πλειοψηφία των λείσμανιάσεων είναι ζωονόσοι. Στον Παλαιό Κόσμο ως δεξαμενές της ΔΛ από *L.major* λειτουργούν τρωκτικά, όπως οι *Rhombomys optimus* και *Psammomys obesus* στην Κεντρική Ασία και στη Μέση Ανατολή/Βόρεια Αφρική αντίστοιχα ενώ οι ύρακες (*Procavia habessinica*, *Heterohyrax brucei*) είναι οι κύριες δεξαμενές της *L.aethiopica* στην Αιθιοπία και την Κένυα⁵. Η *L. tropica* έχει απομονωθεί από σκύλους και αρουραίους ωστόσο ο άνθρωπος θεωρείται η κύρια δεξαμενή του παρασίτου και η μετάδοση θεωρείται ανθρωπονοτική. Στο Νέο Κόσμο τα θηλαστικά δεξαμενές της ΔΛ και ΒΔΛ περιλαμβάνουν τους βραδύποδες (*Choloepus didactylus* και *Bradypus tridactylus* για τη *L. guyanensis*, *C.hoffmani* για τη *L. panamensis*) διάφορα είδη τρωκτικών (*Proechymis guyanensis* για τη *L. amazonensis*, *Otyllomus phillotis* για τη *L. mexicana*), τα πακά (*Cuniculus paca*) για τη *L. liaisoni* και τα αρμαντίλλο (*Dasyurus novemsinctus*) για τη *L. naiffi*⁵.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Δερματική Λείσμανίαση του Παλαιού Κόσμου

Η ΔΛ, γνωστή και ως φύμα της Ανατολής (oriental sore, Aleppo boil, Bouton de Biskra, Baghdad

boil, Delhi boil, uta) ξεκινά ως ερυθρή βλατίδα στο σημείο δήγματος του φλεβοτόμου, η οποία προοδευτικά μεγεθύνεται και εξελίσσεται σε ανώδυνο οζίδιο. Πολύ αργά υφίσταται κεντρική νέκρωση και εφελκιδοποίηση και μετά την πώση της εφελκίδας παραμένει σαφώς αφορισόμενο έλκος με υπεργερμένα σκληρά όρια, το οποίο είναι χαρακτηριστικό της νόσου και βοηθητικό στη διαφοροδιάγνωση της λοίμωξης. Η εξέλιξη του έλκους ως την τελική του διάμετρο που κυμαίνεται συνήθως από 0.5 ως 10 cm διαρκεί περίπου 1-3 μήνες. Η μορφολογία των βλαβών ποικίλλει αναλόγως του είδους⁵.

L.major (Εντοπισμένη ΔΛ)

Η ΔΛ από *L.major* απαντάται κυρίως σε αγροτικές περιοχές. Οι βλάβες είναι συνήθως πολλαπλές, φλεγμονώδεις και καλύπτονται από χαλαρή εφελκίδα. Το κέντρο της βλάβης είναι συνήθως νεκρωτικό με αρκετό εξίδρωμα. Οι βλάβες ωριμάζουν σχετικά γρήγορα και διαρκούν λίγους μήνες. Ενδέχεται να παρατηρηθεί σύστοιχη λεμφαδενοπάθεια και λεμφαγγειακή διασπορά με αποτέλεσμα γραμμική κατανομή υποδόριων οζιδίων κατά μήκων των λεμφαγγείων. Στην περίπτωση αυτή, εάν η αρχική βλάβη βρίσκεται στο χέρι μοιάζει και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από σποροτρίχωση. Μετά την ίαση μπορεί να παραμείνουν δύσμορφες ουλές⁵.

L.tropica (Εντοπισμένη ΔΛ, Λυκοειδής ΔΛ)

Η ΔΛ από *L.tropica* απαντάται κυρίως σε αστικές περιοχές. Οι βλάβες είναι μονήρεις ή διπλές, εξελίσσονται βραδύτερα είναι χρονιότερες από εκείνες της *L.major* και η ίαση μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από ένα έτος. Συνήθως είναι πιο οίδηματώδεις και λιγότερο νεκρωτικές με λιγότερο εξίδρωμα και παχύτερη εφελκίδα από εκείνες της *L.major*⁵.

Μια ειδική, σπάνια μορφή ΔΛ που συσχετίζεται με τη *L.tropica* είναι η λυκοειδής ΔΛ (Leishmaniasis recidivans). Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση στα όρια θεραπευμένων βλαβών μικρών μη ελκωτικών βλαβών, που συνεχίζουν να επεκτείνουν τα όρια της αρχικής ουλής και από επακόλουθη εκτεταμένη ουλοποίηση και παραμόρφωση. Θεωρείται ότι συσχετίζεται με ισχυρή κυτταρική ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, η οποία ωστόσο δεν κατορθώνει να εξαλείψει όλα τα αμασιγωτά και μπορεί να διαρκέσει πολλές δεκαετίες. Στους ασθενείς αυτούς η ανίχνευση του παρασίτου είναι πολύ δύσκολη και η δερμοαντίδραση λείσμανίνης (Montenegro) ισχυρά θετική^{1,5}.

***L. aethiopica* (Εντοπισμένη ΔΛ, Διάχυτη ΔΛ)**

Στη ΔΛ από *L. aethiopica* οι δερματικές βλάβες είναι οι λιγότερο φλεγμονώδεις αλλά πιο οιδηματώδεις. Το εξίδρωμα είναι ελάχιστο και παρατηρείται απολέπιση του δέρματος. Η διάχυτη ΔΛ είναι μια πολύ σπάνια, ανεργική μορφή ΔΛ κατά την οποία δεν είναι λειτουργική ούτε η χυμική ούτε η κυτταρική ανοσολογική απόκριση στο παράσιτο. Απαντάται την Κένυα και την Αιθιοπία. Χαρακτηρίζεται από παχύνσεις του δέρματος σε βλατίδες, πλάκες ή πολλαπλά οζίδια συνήθως στο πρόσωπο, τη μύτη, τα άκρα και τους γλουτούς, αν και μπορεί να εμφανισθούν οπουδήποτε στο σώμα. Η κατάσταση αυτή μοιάζει με τη λεπρωματώδη λέπρα, με την οποία συχεόταν στο παρελθόν, ωστόσο οι βλάβες είναι συνήθως μαλακές και σαρκώδεις σε αντίθεση με εκείνες της λέπρας που είναι συνήθως πιο σκληρές. Η θεραπεία είναι δύσκολη και η λοίμωξη μπορεί να διαρκέσει δια βίου. Η δερμοαντίδραση λείσμανίνης παραμένει αρνητική εκτός αν επιτευχθεί αποτελεσματική θεραπεία^{1,5}.

Δερματική Λείσμανίαση του Νέου Κόσμου

Οι βλάβες της εντοπισμένης ΔΛ του Νέου Κόσμου μοιάζουν πολύ με τις αντίστοιχες της ΔΛ του Παλαιού Κόσμου. Η εξέλιξη της νόσου μετά το σχηματισμό του έλκους ποικίλλει αναλόγως του είδους του παρασίτου. Οι βλάβες είναι μονήρεις ή πολλαπλές και συνήθως αυτοϊώνονται σε διάστημα περίπου 6 μηνών. Σε ποσοστό 40% των ασθενών παρατηρούνται χρόνιες βλάβες στα πτερύγια των ώτων (chiclero's ulcer), διάρκειας πολλών ετών, που αν και δεν προκαλούν ιδιαίτερα προβλήματα στους ασθενείς είναι συχνά καταστροφικές για τους ιστούς του έξω ωτός⁵. Στη ΔΛ από *L. mexicana* οι βλάβες είναι συνήθως ανώδυνες, μονήρεις, αυτοϊώμενες βλατίδες, οζίδια ή έλκη στο πρόσωπο και τα ότα. Παρόμοιες είναι και οι βλάβες από *L. colombiensis*, *L. amazonensis*, *L. garnhami*, *L. lainsoni*, *L. peruviana* και *L. venezuelensis*. Πολλαπλές βλάβες με λεμφογενή διασπορά, παρόμοιες με σποροτρίχωση παρατηρούνται σε ΔΛ από *L. guyanensis* και *L. panamensis*. Η διαφορική διάγνωση της ΔΛ του Νέου Κόσμου περιλαμβάνει τη σποροτρίχωση, τη βλαστομύκωση, την τροπική μόρωση (yaws), τη σύφιλη, τη φυματίωση του δέρματος, τη λοίμωξη από *Mycobacterium marinum* και καρκίνους του δέρματος^{1,5}.

Διάχυτη ΔΛ του Νέου Κόσμου παρατηρείται συχνότερα στη Βενεζουέλα, τη Βραζιλία, το Μεξικό και τη Δομινικανή Δημοκρατία και οφείλεται στις *L. pi-*

fanoi και *L. amazonensis*. Ισχύουν όσα προαναφέρθηκαν για τη διάχυτη ΔΛ του Παλαιού Κόσμου^{1,5}.

***L. braziliensis* (Δερματική λείσμανίαση, Βλεννογονοδερματική λείσμανίαση)**

Οι δερματικές βλάβες από *L. braziliensis* ενίοτε ξεκινούν με λεμφαδενοπάθεια και αυτοϊώνονται με πολύ βραδύ ρυθμό, συνήθως σε 18 μήνες ή και περισσότερο. Ποσοστό 1-3% των ασθενών με *L. braziliensis* αναπτύσσουν μεταστατική διασπορά των παρασίτων στο ρινικό, στοματικό και φαρυγγικό βλεννογόνο, τη βλεννογονοδερματική λείσμανίαση (ΒΔΛ) γνωστή και ως *esprundia*, η οποία εμφανίζεται είτε ταυτόχρονα με τις δερματικές βλάβες είτε μήνες ή και έτη μετά την ίασή τους^{1,5}.

Η βλεννογονοδερματική λείσμανίαση ξεκινά συνήθως με ρινική συμφόρηση, οίδημα και επίσταξη. Ακολουθούν εξέλκωση των βλαβών, βλεννοπυώδες έκκριμμα, διάτρηση του ρινικού διαφράγματος, καθίζηση και αποπλάτυση της ρινός (μύτη ταπίρου). Αργότερα προσβάλλεται ο στοματικός βλεννογόνο με εκτεταμένες κοκκιωματώδεις βλάβες στα χείλη και την μαλθακή υπερώα αλλά όχι στη γλώσσα. Η επέκταση στο φάρυγγα και το λάρυγγα προκαλούν δυσφαγία και δυσφωνία αντίστοιχα, με πιθανή απόφραξη του ανώτερου αναπνευστικού και δυνητικά θανατηφόρο οξεία αναπνευστική νόσο. Η διάβρωση και καταστροφή των μαλακών ιστών και χόνδρων σε προχωρημένα στάδια μπορεί να καταλήξει σε πλήρη εξαφάνιση χειλέων και ρινός, σε διάτρηση της σκληρής υπερώας και τελικά συγχώνευση της στοματικής και ρινικής κοιλότητας και άλλες δύσμορφες παραμορφώσεις. Οι δραματικές ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες ενδέχεται να οδηγήσουν το άτομο σε αυτοκτονία^{1,5}.

Σημειώνεται ότι προσβολή των βλεννογόνων είναι πιθανή και επί ΔΛ (αλλά και ΣΛ) του Παλαιού Κόσμου.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ - ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η έκβαση της μόλυνσης από *Leishmania* εξαρτάται από το είδος του παρασίτου και από γενετικούς και ανοσολογικούς παράγοντες του ξενιστή. Αυτοί οι παράγοντες καθορίζουν εάν τα παράσιτα θα περιοριστούν στο δέρμα, προκαλώντας ΔΛ ή θα επεκταθούν στους σύστοιχους λεμφαδένες και στη συνέχεια στο σύστημα μονοκυττάρων - μακροφάγων, κυρίως το σπλήνα, το μυελό των οστών και το ήπαρ, προκαλών-

τας ΣΛ⁶. Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση ωστόσο, η πλειοψηφία των λοιμώξεων από τα είδη που προκαλούν ΣΛ - *L. infantum* και *L. donovani* - σε ανοσοεπαρκή άτομα παραμένουν ασυμπτωματικές. Επιπλέον, μετά την ίαση, υπολειμματικά παράσιτα επιβιώνουν ενδοκυττάρια στα μακροφάγα, πιθανότατα δια βίου.

Στο σημείο του δήγματος μαζί με τα προμαστιγωτά ενίεται και σίελος του φλεβοτόμου, που με την προφλεγμονώδη του δράση ενισχύει τη μολυσματικότητα του παρασίτου⁷. Μέσα στο δέρμα τα προμαστιγωτά διαφεύγουν της λύσης μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος λόγω της παρουσίας στην επιφάνειά τους της λιποφωσφογλυκάνης (LPG), που προάγει ωστόσο την οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωσή τους. Τα πρώτα φαγοκύτταρα που καταφθάνουν στο σημείο ενοφθαλμισμού των παρασίτων είναι τα πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα, η αποτελεσματικότητα των οποίων φαίνεται πως ποικίλλει ανάλογα με το είδος⁸. Ακολουθούν τα μακροφάγα, τα κατ'εξοχήν κύτταρα-στόχοι του παρασίτου, μέσα στα οποία τα παράσιτα επιβιώνουν χειραγωγώντας την παραγωγή και δράση των τοξικών ελευθέρων ριζών με τη βοήθεια μορίων όπως η LPG και η μεταλλοπρωτεΐνη gp63. Η παρουσία αμαστιγωτών μέσα στα μακροφάγα αποτελεί το διαγνωστικό σήμα κατατεθέν της λείσμανιάσης. Τα αμαστιγωτά επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται μέσα στα φαγολυσσώματα των μακροφάγων, ωστόσο, εάν τα κύτταρα αυτά ενεργοποιηθούν μπορούν να καταστρέψουν τα παράσιτα.

Η εντοπισμένη αυτοϊώμενη συνήθης βλάβη της ΔΛ χαρακτηρίζεται από διήθηση της επιδερμίδας και του χορίου από ιστιοκύτταρα που περιέχουν αμαστιγωτά, λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Στη διάχυτη ΔΛ παρατηρούνται διάχυτα κοκκιώματα με πολλά μακροφάγα γεμάτα αμαστιγωτά και σχεδόν καθόλου λεμφοκύτταρα. Αντίθετα στη λυκοειδή ΔΛ (recidivans) παρατηρούνται φυματιοειδή κοκκιώματα με πολλά γιγαντοκύτταρα Langhans και μικρό αριθμό λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων.

Το προφίλ κυτταροκινών στη ΔΛ αποκαλύπτει μια μικτή Th1 και Th2 ανοσολογική απόκριση. Η παρουσία ειδικών για τη *Leishmania* T-λεμφοκυττάρων με Th1 προφίλ κυτταροκινών συσχετίζεται με ήπια αυτοϊώμενη νόσο ενώ η επικράτηση Th2 κατεύθυνσης συσχετίζεται με μη αυτοϊώμενη νόσο. Η IFN-γ παίζει ρόλο στην ίαση ενώ η IL-4 συσχετίζεται με την παραμονή των βλαβών⁹. Η κυτταρική ανοσολογική απόκριση είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την έκβαση της νόσου και ποικίλλει ανάλογα με το είδος. Η δερματική βλάβη διηθείται ως επί το πλεί-

στον από CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα, Β-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μέθοδοι δειγματοληψίας

Επί υποψίας δερματικής λείσμανιάσης, η αναζήτηση του παρασίτου μπορεί να γίνει σε υλικό αναρρόφησης με λεπτή βελόνη (23-27 gauge) κάτω από το ενεργό χείλος του έλκους, σε δερματικά ξέσματα ή σε υλικό βιοψίας από την ενεργό παρυφή του έλκους^{10,11}. Η ταυτόχρονη χρησιμοποίηση διαφορετικών μεθόδων δειγματοληψίας, όπου αυτό είναι δυνατό, σε συνδυασμό με τη λήψη αρκετών δειγμάτων (είτε από την ίδια βλάβη είτε από διαφορετικές), αυξάνουν την πιθανότητα ανεύρεσης του παρασίτου. Αν υπάρχουν πολλαπλές βλάβες, η δειγματοληψία γίνεται από τις πιο πρόσφατες και πιο ενεργείς^{10,12}.

Η παρακέντηση του έλκους και η λήψη υλικού αναρρόφησης με λεπτή βελόνη (23-27 gauge) πραγματοποιείται ως εξής: Με αποστειρωμένη σύριγγα ενίεται 0,05-0,1 ml αποστειρωμένος φυσιολογικός ορός στο χόριο της ενεργού παρυφής του έλκους και ακολουθεί αναρρόφηση του μαζί με ιστικό υλικό. Το υλικό αναρρόφησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για καλλιέργεια, επίστρωση παρασκευασμάτων που χρωματίζονται με May-Grünwald Giemsa, ιδανικά μετά από φυγοκέντρηση, ή για αναζήτηση του παρασίτου με μοριακές μεθόδους^{10,13}.

Υλικό βιοψίας από την ενεργό παρυφή του έλκους μπορεί να διαιρεθεί σε 3 τεμάχια που χρησιμοποιούνται αντίστοιχα για καλλιέργειες (καλλιέργεια της προμαστιγωτής μορφής του παρασίτου σε ειδικά θρεπτικά υλικά, αλλά και άλλες καλλιέργειες για κοινά βακτήρια, μυκοβακτηρίδια και μύκητες), για παρασκευάσματα εντυπωμάτων του ιστού (tissue impression smears) που χρωματίζονται με Giemsa και για ιστολογικά παρασκευάσματα που χρωματίζονται με χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης. Σε βιοπτικό υλικό μπορεί επίσης να γίνει αναζήτηση του παρασίτου με μοριακές μεθόδους¹⁰.

Δερματικά ξέσματα λαμβάνονται με αποστειρωμένο νυστέρι από περιοχές που γειτνιάζουν στην ενεργό παρυφή του έλκους ή αμέσως κάτω από αυτήν (κάτω από το νεκρωτικό χείλος της βλάβης). Προ της απόξεσης μπορεί να γίνει μια κάθετη τομή λίγων χιλιοστών με αποστειρωμένο νυστέρι στην επιδερμίδα, στο όριο μεταξύ βλάβης και υγιούς δέρματος, και τα ξέσματα να συλλεγούν κατά μήκος των χειλέων της

τομής (slit-skin smear technique). Η τεχνική αυτή είναι κατάλληλη τόσο για ελκωτικές όσο και για οζώδεις βλάβες. Τα δερματικά ξέσματα χρησιμοποιούνται κυρίως για την επίστρωση παρασκευασμάτων που χρωματίζονται με Giemsa. Η καλλιέργεια τους ενέχει υψηλό κίνδυνο βακτηριακής ή μυκητιακής επιμόλυνσης¹⁰.

Μέθοδοι

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης μπορεί να γίνει με μικροσκοπική ανίχνευση των αμαστιγωτών μορφών του παρασίτου σε παρασκευάσματα υλικού από τις δερματικές βλάβες χρωματισμένων με May-Grönwald Giemsa ή σε ιστολογικά παρασκευάσματα που χρωματίζονται με χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης, με απομόνωση των προμαστιγωτών μορφών του παρασίτου σε καλλιέργεια και με ανίχνευση του γενετικού υλικού της *Leishmania spp* από ποικιλία κλινικών δειγμάτων με μοριακές μεθόδους¹⁴.

Μικροσκόπηση

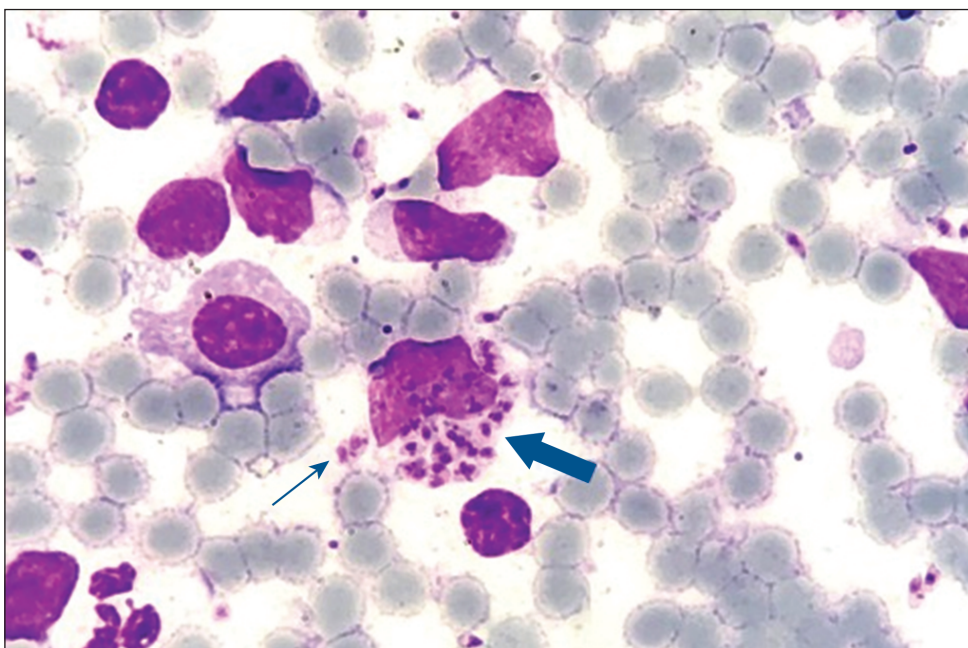
Η μικροσκοπική εξέταση παρασκευασμάτων υλικού αναρρόφησης, εντυπωμάτων υλικού βιοψίας ή δερματικών ξεσμάτων χρωματισμένων με May-Grönwald Giemsa αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο επιβεβαίωσης της διάγνωσης λόγω του υψηλού κόστους και της απαίτησης για ειδικό τεχνικό εξοπλισμό των υπόλοιπων μεθόδων¹⁴ (Εικόνα 1).

Καλλιέργεια - Ταυτοποίηση

Για την απομόνωση των προμαστιγωτών μορφών του παρασίτου σε καλλιέργεια μπορούν να χρησιμοποιηθούν μονοφασικά (Schneider's insect medium, M199, Grace's medium) ή διφασικά θρεπτικά υλικά (Nicolle-Novy-McNeal medium (NNN), Evans' modified Tobie's medium, USMARU medium)^{12,15}. Η αρχική απομόνωση του παρασίτου είναι πιο δύσκολη και συνιστάται η χρήση κάποιου διφασικού υλικού, ενώ για τις ανακαλλιέργειες και για παραγωγή μεγάλης ποσότητας παρασίτων προτιμάται η χρήση κάποιου μονοφασικού θρεπτικού υλικού. Οι καλλιέργειες επωάζονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (22-25⁰ C) και διατηρούνται για 4 εβδομάδες προτού απορριφθούν ως αρνητικές. Η ταυτοποίηση του είδους δεν είναι δυνατή με μορφολογικά κριτήρια και μπορεί να γίνει με ισοενzymική ανάλυση (Multilocus Enzyme Electrophoresis, MLEE), με οροτυπία με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και με μοριακές μεθόδους, συχνά με ανάλυση του ITS (internal transcribed spacer) του ριβοσωμικού RNA ή γονιδιακών αλληλουχιών του DNA του κινητοπλάστη του παρασίτου^{11,13,16,17}.

Μοριακές μέθοδοι

Μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης που βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) τμημάτων του DNA ειδικών για το είδος μπορούν να εφαρμοσθούν για διαχωρισμό και ταυτοποίηση των



Εικόνα 1 – Παρασκευάσμα υλικού αναρρόφησης από δερματικό έλκος, χρωματισμένο με Giemsa. Διακρίνονται οι αμαστιγωτές μορφές του παρασίτου μέσα (παχύ βέλος) και έξω (λεπτό βέλος) από το μακροφάγο. (αρχεία του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»).

ειδών απευθείας σε κλινικά δείγματα. Χαρακτηρίζονται από υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με τις παραδοσιακές μεθόδους διάγνωσης, σε δείγματα που λαμβάνονται με τις ίδιες μεθόδους δειγματοληψίας. Μπορούν να συνδυασθούν με τις κλασικές εργαστηριακές μεθόδους διάγνωσης (άμεση μικροσκοπική εξέταση παρασκευασμάτων χρωματισμένων με May-Gronwald Giemsa, καλλιέργεια), προσφέροντας μια βελτιωμένη προσέγγιση στη διάγνωση της δερματικής λείσμανιάσης^{1,17}.

Ορολογικές μέθοδοι

Οι ορολογικές δοκιμασίες (ELISA, έμμεσος ανοσοφθορισμός) έχουν περιορισμένη αξία στη διάγνωση της δερματικής λείσμανιάσης, επειδή οι τίτλοι των αντισωμάτων είναι συνήθως χαμηλοί ή απουσιάζουν. Εξαιρέση αποτελεί η βλεννογονοδερματική μορφή της νόσου (βλεννογονοδερματική λείσμανιάση του Νέου Κόσμου), που προκαλείται από τη *Leishmania braziliensis braziliensis*^{11,18}.

Η ενδοδερμική δοκιμασία λείσμανίνης (Montenegro skin test) συνιστάται στην ενδοδερμική έγχυση μίγματος διαλυτών αντιγονικών συστατικών της προμασιγωτής μορφής του παρασίτου. Ανάλογα με τη μορφή και το στάδιο της νόσου μπορεί να αποβεί θετική ή αρνητική, ενώ δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ ενεργού νόσου και παρελθούσας λοίμωξης. Για τους λόγους αυτούς χρησιμοποιείται κυρίως για επιδημιολογικούς σκοπούς^{11,12,18}.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι βλάβες της ΔΛ επουλώνονται αυτόματα σε χρονικό διάστημα 2-18 μηνών. Η ΔΛ του Νέου Κόσμου χαρακτηρίζεται από χαμηλότερα ποσοστά αυτόματης ίασης, ιδίως στις περιπτώσεις που ο αιτιολογικός παράγοντας της νόσου ανήκει στο σύμπλεγμα της *Leishmania braziliensis*¹. Η διαχείριση της ΔΛ είναι ανάλογη της κλινικής σοβαρότητας της λοίμωξης. Σε κάθε περίπτωση η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται και να συνυπολογίζεται το υπεύθυνο είδος και υποείδος *Leishmania*, η κλινική εικόνα της νόσου, η γεωγραφική περιοχή στην οποία εμφανίζεται η λοίμωξη, η ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς και προηγούμενη χορήγηση θεραπείας¹⁹. Τα χαρακτηριστικά βάσει των οποίων αξιολογείται η σοβαρότητα της λοίμωξης και αποφασίζεται η θεραπευτική προσέγγιση συνοψίζονται στον Πίνακα 2²⁰.

Μορφές ΔΛ που χρήζουν αντιμετώπισης είναι η λυκοειδής λείσμανιάση (λόγω *L. tropica*), η διάσπαρτη ΔΛ (λόγω *L. braziliensis*), η διάχυτη ΔΛ (λόγω *L. mexicana* ή *L. amazonensis*) και οι λοιμώξεις οφειλόμενες στην *L. aethiops*²¹.

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΔΛ επηρεάζεται συχνά από τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χρήση τοπικών σκευασμάτων και συστηματικής αγωγής.

Τοπική θεραπεία ενδείκνυται για ασθενείς με

Πίνακας 2	Κλινικά χαρακτηριστικά αξιολόγησης της σοβαρότητας της ΔΛ και επιλογής θεραπευτικής προσέγγισης	
	Απλή ΔΛ	Σοβαρή ΔΛ
	Λοίμωξη από είδη που δεν σχετίζονται με ΒΔΛ	Λοίμωξη από είδη που σχετίζονται με τη ΒΔΛ
	Χωρίς συμμετοχή των βλεννογόνων	Υποδόρια οζίδια
	Απουσία χαρακτηριστικών σοβαρής ΔΛ	Περιφερειακή λεμφαδενοπάθεια με μέγεθος >1 cm
	Μονήρης αλλοίωση ή μερικές αλλοιώσεις	>4 βλάβες σημαντικού μεγέθους (διαμέτρου >1 cm)
	Μικρό μέγεθος αλλοιώσεων (<1 cm) Θέση βλάβης κατάλληλη για τοπική θεραπεία	Μεγάλου μεγέθους μονήρης αλλοίωση (διαμέτρου ≥5 cm) Μέγεθος ή θέση βλαβών για τις οποίες δεν είναι εφικτή η τοπική θεραπεία
	Βλάβες σε μη εκτεθειμένες περιοχές του σώματος	Βλάβες στο πρόσωπο, στα δάχτυλα χεριών ή ποδιών ή στα γεννητικά όργανα
	Ανοσοεπάρκεια	Ανοσοκαταστολή (ιδίως όταν αφορά σε διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας)
	Βλάβες που αυτοϊώνονται χωρίς προηγούμενη θεραπεία	Κλινική αποτυχία της τοπικής θεραπείας μετά από δύο έως τρεις μήνες μετά την αγωγή

απλή ΔΛ που δεν αυτοϊάται, για ΔΛ Παλαιού Κόσμου και ΔΛ Νέου Κόσμου από είδη που δεν προκαλούν συνήθως διάχυτη μόλυνση, ενώ συστηματική θεραπεία για ασθενείς με σοβαρή ΔΛ και για λιγότερο συνήθη σύνδρομα, όπως η διάσπαρτη, η λυκοειδής και η διάχυτη λείσμανιαση²⁰. Τα οφέλη της θεραπείας περιλαμβάνουν την επιταχυμένη επούλωση των δερματικών βλαβών και τη μείωση της πιθανότητας επανεμφάνισης και διασποράς της νόσου²²⁻²⁵.

Τοπική Αγωγή

Κρυοθεραπεία

Είναι εξαιρετικά αποτελεσματική και ενδείκνυται για σχετικά μικρές, μονήρεις ή μη εξελκωμένες πρόσφατες αλλοιώσεις. Δύο ή τρεις κύκλοι των 10-30 sec ανά 20 ημέρες εξασφαλίζουν υψηλά ποσοστά ίασης. Η αποτελεσματικότητα της κρυοθεραπείας κυμαίνεται από 53-100% και αυξάνεται όταν αυτή συνδυάζεται με ενδοβλαβική έγχυση αλάτων αντιμονίου²⁶⁻²⁹. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κρυοθεραπείας περιλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα της περιοχής, φλύκταινες, διαταραχές μελάγχρωσης και ουλές.

Θερμοθεραπεία

Τα είδη *L. mexicana*, *L. major* και *L. tropica*, είναι θερμοευαίσθητα³⁰. Η θερμοθεραπεία εφαρμόζεται σε ασθενείς με ανεπαρκή παλαιά ή νεοεμφανιζόμενη ΔΛ που παρουσιάζουν λίγες και σχετικά μικρές (≤ 25 mm) αλλοιώσεις. Επιτυχής αντιμετώπιση καταγράφεται με χρησιμοποίηση οργάνων ραδιοσυχνότητας (ThermoMed) με ποσοστά αποθεραπείας που κυμαίνονται από 54 - 73% σε δύο έως τρεις μήνες μετά τη θεραπεία³¹⁻³². Η θεραπεία είναι επώδυνη και απαιτείται τοπική αναισθησία. Στις περισσότερες μελέτες έχουν εφαρμοσθεί μία έως και τρεις συνεδρίες θεραπείας. Η θερμοθεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα στα επιφανειακά νεύρα, τους χόνδρους, τα βλέφαρα, τη μύτη ή τα χείλη και σε αλλοιώσεις με λεμφαδενική ή βλεννογονική προσβολή. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται ερύθημα, πομφόλυγες, οίδημα, τοπικό άλγος, υποχρωμίες, σχηματισμός χειλοειδών και εγκαύματα δευτέρου βαθμού. Τόσο η κρυοθεραπεία όσο και η θερμοθεραπεία μπορούν να εφαρμοστούν με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού.

Ενδοβλαβική έγχυση ενώσεων πεντασθενούς αντιμονίου

Η εντός των δερματικών βλαβών έγχυση σιβόγλυκονικού νατρίου ή αντιμονικής μεγλουμίνης χρη-

σιμοποιείται για τη θεραπεία ΔΛ του Παλαιού Κόσμου με μικρό αριθμό βλαβών διαμέτρου ≤ 1 cm. Συνιστάται η εφαρμογή πέντε έως οκτώ συνεδριών με έγχυση 0.2- 5 mL ανά συνεδρία με μεσοδιάστημα τρεις έως επτά ημέρες (ως και τρεις εβδομάδες) σε συνδυασμό με κρυοθεραπεία³³. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους στα δάκτυλα, στη μύτη, στο αυτί, στα βλέφαρα και κοντά στα χείλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τοπική αλλεργική αντίδραση, πόνο, οίδημα, κνησμό και παροδικό ερύθημα.

Παρομομυκίνη

Η παρομομυκίνη (αμινοσιδίνη) είναι μια αμινογλυκοσίδη που εφαρμόζεται τοπικά υπό μορφήν αλοιφής ή κρέμας για τη θεραπεία μικρών (≤ 5 cm), λίγων σε αριθμό εξελκωμένων μορφών της νόσου από *L. major*. Τα τοπικά σκευάσματα παραμομυκίνης διαφέρουν ως προς την αποτελεσματικότητα και περιέχουν μεθυλοβενζοθειονίου ή γενταμικίνη³⁴. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν εντοπισμένο πόνο, ερεθισμό του δέρματος και οίδημα.

Φωτοδυναμική θεραπεία

Η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) καταστρέφει τον ιστό δημιουργώντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που διαταράσσουν τη λειτουργία των κυττάρων. Η αγωγή συνίσταται στη χορήγηση μιας φωτοευαίσθητοποιού ουσίας, που συσσωρεύεται επιλεκτικά στον ιστό στόχο, ακολουθούμενη από ακτινοβολία. Η PDT είναι μια πολλά υποσχόμενη σχετικά νέα θεραπεία, με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και καλή ανεκτικότητα αν και τα δεδομένα είναι ακόμη περιορισμένα³⁵.

Συστηματική θεραπεία

Η από του στόματος θεραπεία περιλαμβάνει αζόλες και μιλεφοσίνη. Η φθοριοκοναζόλη και η κετοκοναζόλη ενδέχεται να είναι χρήσιμες για τη θεραπεία ΔΛ οφειλόμενη σε *L. major*, *L. mexicana*, και πιθανώς *L. panamensis* και συνδυάζονται αποτελεσματικά με κρυο-ή θερμοθεραπεία. Η από του στόματος χορήγηση μιλεφοσίνης είχε ικανοποιητική αποτελεσματικότητα έναντι πολλών ειδών ΔΛ Νέου Κόσμου (συγκριτικά με τα παράγωγα πεντασθενούς αντιμονίου), ενώ περιορισμένη αποτελεσματικότητα φαίνεται να έχει για τη λείσμανιαση του Παλαιού Κόσμου.

Αζόλες

Οι αζόλες επιδρούν στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης, τροποποιώντας έτσι τη σύσταση της μεμβρά-

νης του παρασίτου³⁶. Η χρήση περιορίζεται σε ειδικές περιστάσεις που εξαρτώνται από τη γεωγραφία και τα μολυσματικά είδη. Η κετοκοναζόλη είναι αποτελεσματική για την αγωγή της ΔΛ λόγω *L. mexicana*, *L. panamensis* και *L. major*, αλλά ενέχει σημαντικούς κινδύνους ηπατοτοξικότητας ή παράτασης QT^{23,37-38}. Έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης η φθοριοκοναζόλη και η ποσακοναζόλη³⁹⁻⁴⁰.

Μιλτεφοσίνη

Η μιλτεφοσίνη, ως ανάλογο της φωσφατιδυλοχολίνης, αλληλεπιδρά με τα συστατικά των παρασιτικών μεμβρανών και επηρεάζει τις οδούς σηματοδότησης των κυττάρων που εξαρτώνται από λιπίδια, αναστέλλοντας την πρωτεϊνική κίνηση B⁴¹⁻⁴². Χορηγείται σε δόση 150 mg/ημέρα για 3-4 εβδομάδες με ποικίλη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της *L. braziliensis* στη Βολιβία (88%) και τη Βραζιλία (75%). Το 2014, το FDA ενέκρινε τη μιλτεφοσίνη για τη θεραπεία της ΒΔΛ, της ΣΛ από *L. donovani* και της ΔΛ από *L. braziliensis*, *L. guyanensis* και *L. panamensis* για ηλικίες >12 ετών. Η απορρόφηση της είναι αργή και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 30,9 ημέρες⁴³. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονται διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος (ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια), ενώ είναι πιθανή και η αύξηση τρανσαμινασών και κρεατινίνης⁴⁴. Η χρήση της μιλτεφοσίνης αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες⁴⁵. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως και πέντε μήνες μετά τη θεραπεία με μιλτεφοσίνη⁴⁶.

Παράγωγα πεντασθενούς αντιμονίου

Υπάρχουν δύο διαθέσιμα παράγωγα πεντασθενούς αντιμονίου: το σιβογλυκονικό νάτριο (Pentostam) και η αντιμονική μεγλουμίνη (Glucantime)⁴⁷⁻⁴⁸. Δρουν στη σύνθεση της τριφωφορικής αδενοσίνης (ATP) και αναστέλλουν τη γλυκόλυση, επηρεάζοντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων⁴⁹. Το σιβογλυκονικό νάτριο έχει επιπτώσεις στην κυτταρική σηματοδότηση, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή ιντερφερόνης-γ σε μακροφάγα μολυσμένα με *Leishmania*⁵⁰. Χορηγούνται ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως σε δόση 10-20 SbV/kg/ημέρα επί 2 εβδομάδες με υψηλά ποσοστά ίασης έως και 88% στην περίπτωση χορήγησης της αντιμονικής μεγλουμίνης, ενώ η έγχυση του σιβογλυκονικού νατρίου απαιτεί χορήγηση 10-14 ημερών και έχει σημαντικές αντιδράσεις (ανορεξία, αιματολογικές διαταραχές, παγκρεατίτιδα, καρδιοτοξικότητα). Τα φάρμακα αυτά αντενδεί-

κνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού⁵¹⁻⁵².

Αμφοτερικίνη Β

Δύο σκευάσματα αμφοτερικίνης Β χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΔΛ: η δεοξυχολική και λιποσωμική αμφοτερικίνη Β. Προτιμάται η χορήγηση λιποσωμικής αμφοτερικίνης ιδίως στη ΣΛ αλλά δεν είναι σαφές εάν το δοσολογικό σχήμα της ΣΛ είναι το βέλτιστο για τη θεραπεία της ΔΛ⁵³⁻⁵⁵. Προτείνονται διάφορα σχήματα έγχυσης όπως 3 mg/kg για πέντε διαδοχικές ημέρες και μιας έκτης δόσης τη δέκατη ημέρα⁵⁶⁻⁵⁷. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμφοτερικίνης Β περιλαμβάνουν νεφροτοξικότητα, υποκαλιαιμία, αναιμία και πυρετό με ρίγη που σχετίζονται με την έγχυση⁵⁸.

Πενταμιδίνη

Η ισοθειονική πενταμιδίνη χορηγείται εναλλακτικά παρεντερικώς για τη δερματική λείσμανίαση. Υπάρχουν περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της στη θεραπεία ΔΛ του Νέου Κόσμου από τη ΔΛ Παλαιού Κόσμου⁵⁹. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται παγκρεατίτιδα που οδηγεί σε ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, δυσγλυκαιμία, υπόταση, παράταση του διαστήματος QT, υπερκαλιαιμία, νεφροτοξικότητα και αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Θεραπεία εκλογής για τη ΒΔΛ αποτελεί η παρεντερική χορήγηση πεντασθενούς αντιμονίου σε συνδυασμό με την πεντοξυφυλλίνη για συνεργική δράση. Στις θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνονται επίσης η παρεντερική χορήγηση αμφοτερικίνης Β (περιλαμβανομένης της λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β) και μιλτεφοσίνης.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 6 έως 12 μήνες για αξιολόγηση πιθανής υποτροπής. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για ΒΔΛ πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο χρόνια²⁰. Η επούλωση της ΔΛ είναι αργή με πρώτο σημείο κλινικής βελτίωσης την επιπέδωση της βλάβης. Μπορεί να παρατηρηθεί παράδοση επιδείνωσης της τοπικής φλεγμονώδους απόκρισης τις πρώτες δύο έως τρεις εβδομάδες θεραπείας που ενίοτε είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί από τη θεραπευτική αποτυχία. Τέσσερις έως έξι εβδομάδες μετά τη θεραπεία το μέγεθος της βλάβης αναμένεται να μειωθεί >50%. Η επανεπιθηλιοποίηση των ελκών αναμένεται τρεις μήνες μετά τη

θεραπεία⁶⁰⁻⁶¹. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να ενθαρρύνεται η περιποίηση των ελκών και η αποφυγή επιμολύνσεων, δεδομένου ότι η δευτερογενής βακτηριακή επιλοίμωξη αναστέλλει την επούλωση⁶². Ασθενείς με χρόνια ρινική εξέλκωση, επιστάξεις ή βράγχος φωνής και με διάτρηση του ρινικού διαφράγματος θα πρέπει να ελέγχονται για ΒΔΛ και να παραπέμπονται για αντίστοιχη ενδοσκοπική εξέταση.

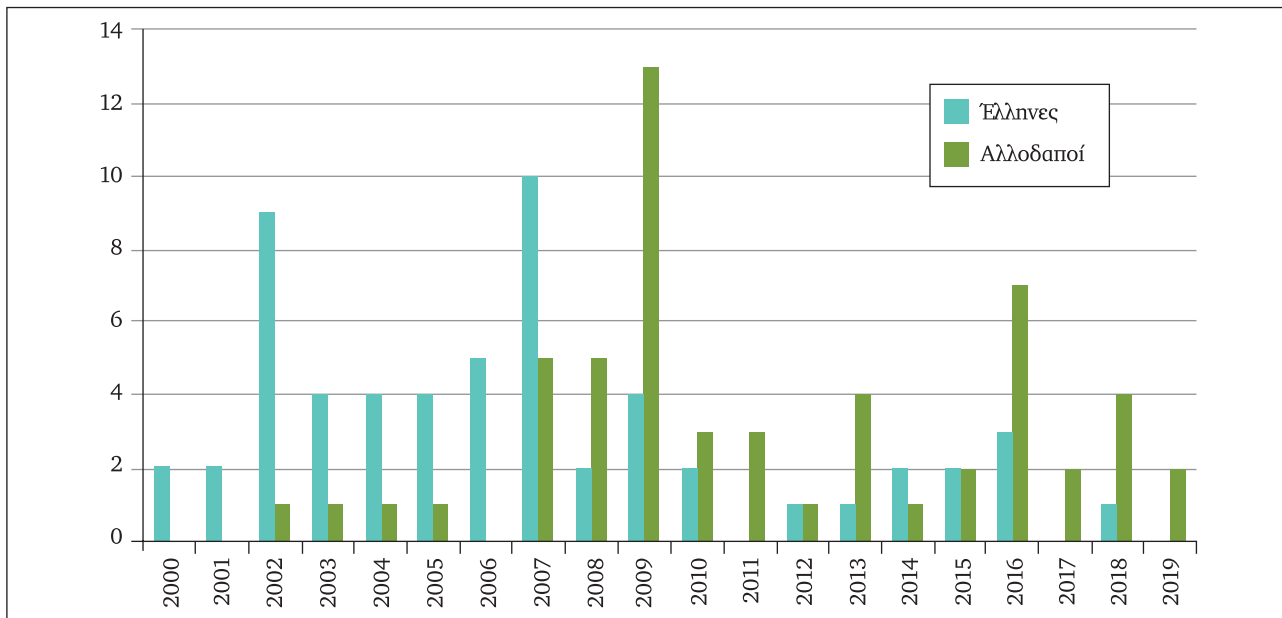
20ΕΤΗΣ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΤΑ ΑΡΧΕΙΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ»

Εξετάστηκαν τα αρχεία του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» και αναζητήθηκαν τα περιστατικά που εξετάστηκαν ως

ύποπτα για δερματική λείσμανίαση (ΔΛ) από την 01-01-2000 έως 31-12-2019. Η διάγνωση τέθηκε, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, με μικροσκοπική εξέταση παρασκευασμάτων υλικού που ελήφθη από τις δερματικές βλάβες, χρωματισμένων με Giemsa. Σε ορισμένα δείγματα ακολούθησε ταυτοποίηση του είδους του παρασίτου με PCR, ακολουθούμενη από RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism).

Στο χρονικό αυτό διάστημα εξετάστηκαν συνολικά ως ύποπτα για δερματική λείσμανίαση 588 δείγματα. Εξ αυτών, τεκμηριώθηκαν εργαστηριακά ως θετικά για ΔΛ 120 δείγματα από 114 ασθενείς (τέσσερα άτομα βρέθηκαν θετικά δύο φορές και ένα τρεις φορές). Εξ αυτών 58 (51%) ήταν Έλληνες και 56 (49%) αλλοδαποί. Ο αριθμός των κρουσμάτων ανά έτος και η κατανομή τους μεταξύ Ελλήνων και αλλοδαπών φαίνεται στον Πίνακα 3 και την Εικόνα 2. Όλοι οι ασθενείς έπαυσαν από εντοπισμένη δερματική λείσμανίαση.

Πίνακας 3	Κατανομή διαγνωσθέντων κρουσμάτων δερματικής λείσμανίασης 2000-2019 (αρχεία του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»)		
	Έτος	Έλληνες	Αλλοδαποί
2000	2	0	2
2001	2	0	2
2002	9	1	10
2003	4	1	5
2004	4	1	5
2005	4	1	5
2006	5	0	5
2007	10	5	15
2008	2	5	7
2009	4	13	17
2010	2	3	5
2011	0	3	3
2012	1	1	2
2013	1	4	5
2014	2	1	3
2015	2	2	4
2016	3	7	10
2017	0	2	2
2018	1	4	5
2019	0	2	2
Σύνολο	58	56	114



Εικόνα 2 – Ασθενείς με εργαστηριακά τεκμηριωμένη δερματική λείσημανίαση στο χρονικό διάστημα 2000-2019 (αρχεία του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»).

Από τα διαθέσιμα επιδημιολογικά στοιχεία η ηλικία είναι γνωστή για 31/114 άτομα (27%), κυμαίνεται από 5-80 έτη, με διάμεσο ηλικία τα 24 έτη. Η γεωγραφική περιοχή προέλευσης και πιθανής μόλυνσης είναι γνωστή για 40/114 ασθενείς (35%), 12 Έλληνες και 28 αλλοδαπούς. Οι Έλληνες είχαν μολυνθεί στην Πελοπόννησο (Αχαΐα, Αρκαδία, Κορινθία, Λακωνία) (5), στη Χίο (1), στη Λέρο (1), στην Εύβοια (1) στην Κέρκυρα (1) και σε ταξίδια στην Παλαιστίνη (3). Η χώρα προέλευσης των αλλοδαπών ήταν η Αλβανία (2), το Αφγανιστάν (7), το Μπαγκλαντές (5), το Πακιστάν (2), η Συρία (11), ενώ ένας ήταν Γερμανός με ιστορικό ταξιδιού στην Παλαιστίνη. Η εντόπιση των βλαβών είναι γνωστή για 27 ασθενείς. Οι βλάβες ήταν συνθηθέστερα μονήρεις (14/27) απ' ότι πολλαπλές (13/27). Η εντόπιση τους αφορούσε συχνότερα τα άνω άκρα (19/27), το πρόσωπο (11/27) και τα κάτω άκρα (8/27). Το είδος της λείσημανίας είναι γνωστό για 16/114 στελέχη. Πρόκειται ως επί το πλείστον για *L. tropica* (14/16), ενώ ταυτοποιήθηκαν επίσης μία *L. major*, σε ασθενή με ιστορικό πρόσφατου ταξιδιού στην Παλαιστίνη και μία *L. infantum*, σε ασθενή για την οποία δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία.

Ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων δερματικής λείσημανίας που διεγινώσκοντο ετησίως στο Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός» για τα προηγούμενα

20 έτη δεν παρουσιάζει αξιόλογη διακύμανση από χρόνο σε χρόνο, γεγονός συμβατό με το σποραδικό χαρακτήρα της νόσου στην Ελλάδα. Παρατηρείται ωστόσο μια προοδευτική αύξηση του αριθμού των αλλοδαπών ασθενών με δερματική λείσημανίαση την τελευταία δεκαετία. Η πλειοψηφία αυτών προέρχονται από το Αφγανιστάν, το Μπαγκλαντές, το Πακιστάν και τη Συρία, όλες χώρες με υψηλό επιπολασμό δερματικής λείσημανίας, τόσο από *L. tropica*, όπως και από άλλα είδη που δεν ενδημούν στη χώρα μας, όπως η *L. major*.¹³

Παρά το γεγονός ότι η δερματική λείσημανίαση αποτελεί υποχρεωτικώς δηλούμενο νόσημα στην Ελλάδα, οι πληροφορίες που συλλέγονται είναι πολύ συχνά ελλιπείς λόγω δυσκολιών στην επικοινωνία με τους ασθενείς, ενώ τα στοιχεία που καταγράφονται παρουσιάζουν συχνά ανακρίβεια, λόγω της επιφυλακτικότητας πολλών από τους ασθενείς να τα αποκαλύψουν, εξαιτίας θεμάτων νομιμότητας της παραμονής τους στη χώρα μας¹³. Τα επιδημιολογικά στοιχεία που συλλέγονται και παρατίθενται στην ιστοσελίδα του ΕΟΔΥ προέρχονται από το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων. Το μέγεθος της υποδήλωσης του νοσήματος στην Ελλάδα παραμένει άγνωστο, με μια αδρή εκτίμηση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) σε 1.2-1.8 φορές, ενώ σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ ανέρχεται σε 1.4 φορές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία έχει καταγραφεί αύξηση του αριθμού κρουσμάτων λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και λείσμανιάσης, σε διάφορες περιοχές του κόσμου στο πλαίσιο πολιτικής αστάθειας και ενόπλων συγκρούσεων⁶³. Οι συνθήκες αυτές οδηγούν σε μαζικές μετακινήσεις επίνοσων πληθυσμών, δυσλειτουργία συστημάτων υγείας, σημαντικές ελλείψεις σε ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό, καθώς και σε μείωση των πόρων που διατίθενται για τη δημόσια υγεία, όπως προγράμματα επιτήρησης και ελέγχου φορέων και λοιμώξεων^{13,64}. Η παρατηρούμενη αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων δερματικής λείσμανιάσης σε πρόσφυγες και οικονομικούς μεταναστες στην Ελλάδα υπογραμμίζει την ανάγκη για ευαισθητοποίηση και ενίσχυση της διαγνωστικής και θεραπευτικής επάρκειας κλινικών και εργαστηριακών γιατρών, και για προσεκτική επιδημιολογική επιτήρηση του νοσήματος, με στόχο τόσο τη βελτίωση της περίθαλψης αυτόχθονος και ξένου πληθυσμού όσο και την προστασία της δημόσιας υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Garcia Ls. Diagnostic Medical Parasitology. 5th ed. ASM Press, Washington DC, 2007:190-197
- Burza S, Croft Sl, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet 2018, 392: 951-970
- WHO Leishmaniasis Fact Sheet Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>
- WHO. Global Health Observatory data repository. Number of cases of cutaneous leishmaniasis reported. Data by country <http://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEISHCNUM?lang=en>
- Boelaert M, Sundar S. Leishmaniasis. In: Jeremy Farrar J, Hotez P, Junghans T, Kang G, Lalloo D, White N (eds) Manson's Tropical Diseases 23rd ed. Elsevier, 2014: 631-651
- Nylen S, Gautam S. Immunological perspectives of leishmaniasis. J Glob Infect Dis 2010, 2:135-146
- Sacks D, Kamhawi S. Molecular aspects of parasite-vector and vector-host interactions in leishmaniasis. Annu Rev Microbiol 2001, 55: 453-483
- Hurrell B P, Regli I B, Tacchini-Cottier F. Different Leishmania species drive distinct neutrophil functions. Trends Parasitol 2016, 32:392-401
- Ajdary S, Alimohammadian M H, Eslami M, Kemp K, Kharazmi A. Comparison of the immune profile of nonhealing cutaneous Leishmaniasis patients with those with active lesions and those who have recovered from infection. Infect Immun 2000, 68:1760-1764
- Us Centers For Disease Control And Prevention Website. Practical guide for specimen collection and reference diagnosis of leishmaniasis. Available at: https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/resources/pdf/cdc_diagnosis_guide_leishmaniasis_2016.pdf. Accessed 5 March 2020
- Tzanétου Κ. Οι παρασιτικές λοιμώξεις στην κλινική και εργαστηριακή πράξη. Τεχνόγραμμα, Αθήνα 2004: 70-94
- Handler Mz, Patel Pa, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz Ra. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. J Am Acad Dermatol 2015, 73: 911-926
- Πιπεράκη Εθ, Πανοπούλου Αδ, Ιερωνυμάκη Α, Καργαδούρη Α, Συκουτεμή Ε, Χρυσού Σ. Εργαστηριακώς τεκμηριωμένα κρούσματα δερματικής λείσμανιάσης στο Εργαστήριο του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» τη 15ετία 2000-2016. Εφ Κλιν Μικροβιολ Εργ Διαγν 2016, 21: 260-265
- Reithinger R, Dujardin Jc, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2007, 7: 581-596
- Marco Jd, Barroso Pa, Calvopipa M, Kumazawa H, Furuya M, Korenaga M Et Al. Species assignment of *Leishmania* from human and canine American tegumentary leishmaniasis cases by multilocus enzyme electrophoresis in North Argentina. Am J Trop Med Hyg 2005, 72: 606-611
- Rodriguez N, Guzman B, Rodas A, Takiff H, Bloom Br, Convit J. Diagnosis of cutaneous Leishmaniasis and Species Discrimination of Parasites by PCR and Hybridization. J Clin Microbiol 1994, 32: 2246-2252
- De Vries HJ, Reedijk Sh, Schallig H. Cutaneous Leishmaniasis: Recent Developments in Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol 2015, 16: 99-109
- Πολίτη Ε, Κοντοχριστόπουλος Γ. Δερματική λείσμανιάση. Ελλ Επιθ Δερμ Αφρ 2006, 17: 227-237
- Craig G Stark. Leishmaniasis Treatment & Management. MedScape, Available at <https://emedicine.medscape.com/article/220298-treatment>
- Aronson N, Herwaldt B L, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P Et Al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). CID 2016, 63: 202-264
- Mendonça M G, De Brito M E, Rodrigues E H, Bandeira V, Jardim M L, Abath F G. Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? J Infect Dis 2004, 189:1018-1023
- Navin T R, Arana B A, Arana F E, Berman J D, Chajon J F. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis 1992, 165:528-534
- Weigel M M, Armijos R X, Racines R J, Zurita C, Izurieta R, Herrera E Et Al. Cutaneous leishmaniasis in subtropical Ecuador: popular perceptions, knowledge, and treatment. Bull Pan Am Health Organ 1994, 28:142-155
- Yanik M, Gurel Ms, Simsek Z, Kati M. The psychological impact of cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 2004, 29:464-467

25. Marsden Pd. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986, 80:859-876
26. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004, 43: 281-283
27. salmanpour R, Razmavar Mr, Abtahi N. Comparison of intralesional meglumine antimoniate, cryotherapy and their combination in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2006, 45:1115-1116
28. layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri A H, Naviafar P, Moghiman T . Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. *Am J Trop Med Hyg* 2009, 80:172-175
29. al-Majali O, Routh Hb, Abuloham O, Bhowmik Kr, Muhssen M, Hebeheba H. A 2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1997, 36:460-462
30. Sadeghian G, Nilfroushzadeh M A, Iraji F. Efficacy of local heat therapy by radiofrequency in the treatment of cutaneous leishmaniasis, compared with intralesional injection of meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32:371-374
31. Lopez L, Robayo M, Vargas M, Vilez I D. Thermoherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trials* 2012,13:58
32. Solomon M, Baum S, Barzilai A, Pavlotsky F, Trau H, Schwartz E. Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional sodium stibogluconate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23:1189-1192
33. Van Griensven J, Gadisa E, Aseffa A, Hailu A, Beshah A M, Diro E. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopia*: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 2016, 10:e0004495
34. Ben Salah A, Zakraoui H, Zaatour A, Ftaiti A, Zaafour B, Garraoui A Et Al. A randomized, placebo-controlled trial in Tunisia treating cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment. *Am J Trop Med Hyg* 1995, 53:162-166
35. Beach D H, Goad L J, Holz G G Jr. Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of *Leishmania promastigotes*. *Mol Biochem Parasitol* 1988,31:149-162
36. Salmanpour R, Handjani F, Nouhpisheh Mk. Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intra-lesional meglumine antimoniate (Glucantime) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat* 2001, 12:159-162
37. Saenz Re, Paz H, Berman Jd. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. *Am J Med* 1990, 89:147-155
38. Alrajhi A A, Ibrahim E A, De Vol E B, Khairat M, Faris R M, Maguire J H. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002, 346:891-895
39. Prates Fv, Dourado M E, Silva S C, Schriefer A, Guimarães L H, Brito M D Et Al. Fluconazole in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis*: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2017, 64:67-71
40. Paniz Mondolfi Ae, Stavropoulos C, Gelanew T, Loucas E, Perez Alvarez A M, Benaim G. Successful treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* with posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1774-1776
41. Ruiter Ga, Zerp Sf, Bartelink H, Van Blitterswijk W J, Verheij M. Anti-cancer alkyl-lysophospholipids inhibit the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/PKB survival pathway. *Anticancer Drugs* 2003, 14:167-173
42. Soto J, Arana B A, Toledo J, Rizzo N, Vega J C, Diaz A Et Al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1266-1272
43. Dorlo Tp, Van Thiel Pp, Schoone Gj, Stienstra Y, Van Vugt M, Beijnen J H Et Al. Dynamics of parasite clearance in cutaneous leishmaniasis patients treated with miltefosine. *PLoS Negl Trop Dis* 2011, 5:e1436
44. Sindermann H, Engel J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006, 100:17-20
45. Dorlo Tp, Balasegaram M, Lima Ma, De Vries P J, Beijnen J H, Huitema A D R. Translational pharmacokinetic modelling and simulation for the assessment of duration of contraceptive use after treatment with miltefosine. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:1996-2004
46. Moore E, O'flaherty D, Heuvelmans H, Seaman J, Veeken H, De Wit S, Davidson R N. Comparison of generic and proprietary sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Bull World Health Organ* 2001, 79:388-393
47. Ritmeijer K, Veeken H, Melaku Y, Leal G, Amsalu R, Seaman J Et Al. Ethiopian visceral leishmaniasis: generic and proprietary sodium stibogluconate are equivalent; HIV co-infected patients have a poor outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001, 95:668-672
48. Berman Jd, Gallalee Jv, Best Jm. Sodium stibogluconate (Pentostam) inhibition of glucose catabolism via the glycolytic pathway, and fatty acid beta-oxidation in *Leishmania mexicana* amastigotes. *Biochem Pharmacol* 1987, 36:197-201
49. Pathak Mk, Yi T. Sodium stibogluconate is a potent inhibitor of protein tyrosine phosphatases and augments cytokine responses in hemopoietic cell lines. *J Immunol* 2001, 167:3391-3397
50. Soto J, Valda-Rodriquez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luz M, Monasterios-Torrico H Et Al. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2004, 71:577- 581
51. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella F S Et Al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2005, 55:229-233
52. Ashutosh, Sundar S, Goyal N. Molecular Mechanisms Of Antimony Resistance In *Leishmania*. *J Med Microbiol* 2007, 56:143-153

53. Wortmann Gw, Fraser Sl, Aronson Ne, Davis C, Miller R S, Jackson J D Et Al. Failure of amphotericin B lipid complex in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 1998, 26:1006-1007
54. Llanos A, Cieza J, Bernardo J, Echevarria J, Biaggioni I, Sabra R Et Al. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. Kidney Int 1991, 40:302-308
55. Neves Lo, Talhari Ac, Gadelha Ep, Silva J R M, Guerra J A, Ferreira L C Et Al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by Leishmania guyanensis. An Bras Dermatol 2011, 86:1092-1101
56. Townsend Rw, Zutshi A, Bekersky I. Biodistribution of 4-[(14C)cholesterol-AmBisome following a single intravenous administration to rats. Drug Metab Dispos 2001, 29:681-685
57. Goto H, Lindoso Ja. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Expert Rev Anti Infect Ther 2010, 8:419-433
58. Maheshwari A, Seth A, Kaur S, Aneja S, Rath B, Basu S Et Al. Cumulative cardiac toxicity of sodium stibogluconate and amphotericin B in treatment of kala-azar. Pediatr Infect Dis J 2011, 30:180-181
59. Low-A-Chee R M, Rose P, Ridley D S. An outbreak of cutaneous leishmaniasis in Guyana: epidemiology, clinical and laboratory aspects. Ann Trop Med Parasitol 1983, 77:255-260
60. Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, Lopez Pereira P, Reveiz L, Garcia-Carrasco E Et Al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev 2017, 11:CD005067
61. WHO Technical Report Series 949. "Control of the Leishmaniasis." 2010. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf. Accessed October 25, 2019
62. Wortmann G W, Aronson N E, Miller R S, Blazes D, Oster C N. Cutaneous leishmaniasis following local trauma: a clinical pearl. Clin Infect Dis 2000, 31:199-201
63. Berry I, Berrang -Ford L. Leishmaniasis, conflict and political terror: espatio-temporal analysis. Soc Sci Med 2016, 167:140-149. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.04.238
64. Salam N, Al-Shaqha W M, Azzi A. Leishmaniasis in the Middle East: incidence and epidemiology. PloS Negl Trop Dis 2014, 2; 8:e3208. doi:10.1371

Αλληλογραφία: Ε-θεοφανώ Πιπεράκη

Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Μικράς Ασίας 75, Αθήνα, 11527
Τηλέφωνο: 2107462136 Κιν: 6972283000
email: epiper@med.uoa.gr

Δείξτε
Νεότεροι

Δείξτε
Ομορφότεροι

Δείξτε
Υγιέστεροι



Κλινικά αποδεδειγμένο

Ανακαλύψτε το μυστικό του

BioSil®

Η πρώτη και μοναδική γεννήτρια κολλαγόνου†

Το BioSil® είναι ένα μοναδικό, πατενταρισμένο παγκοσμίως, συμπλήρωμα διατροφής που κυκλοφορεί και στην Ελλάδα. Βελτιώνει αποδεδειγμένα το δέρμα, τα μαλλιά, τα νύχια και τα οστά. Περιέχει ως δραστηρική ουσία το ch-OSA®, που ενεργοποιεί τον οργανισμό να παράγει και να διατηρεί με φυσικό τρόπο τις 3 πρωτεΐνες ομορφιάς: το κολλαγόνο, την ελαστίνη και τη κερατίνη. Για χρόνια, οι επιστήμονες αναζητούσαν μια μέθοδο για να δώσουν στο ανθρώπινο σώμα τη δυνατότητα να αναγεννήσει το δικό του κολλαγόνο. Το BioSil® κινητοποιεί τα κύτταρα παραγωγής κολλαγόνου στο δέρμα, γνωστά ως ινοβλάστες. Οι αδρανείς ινοβλάστες δεν παράγουν κολλαγόνο. **Το BioSil® ενεργοποιώντας τη φυσική βιολογική οδό παραγωγής του κολλαγόνου, παράγει νέο κολλαγόνο στον οργανισμό μας με το δικό μας "αποτύπωμα" DNA.** Το κολλαγόνο είναι απαραίτητο για το όμορφο δέρμα, τα μαλλιά και τα νύχια, καθώς

και για τα υγιή οστά και τις αρθρώσεις. Σύμφωνα με δημοσιευμένες μελέτες, από την ηλικία των 21 ετών, το κολλαγόνο μειώνεται στον οργανισμό κατά 1% τον χρόνο και το εύρος πάχους της επιδερμίδας μειώνεται, λόγω απώλειας κολλαγόνου, κατά 7% κάθε 10 έτη. Μέχρι την ηλικία των 30 ετών, γίνονται ορατά τα σημάδια της μείωσης του κολλαγόνου, της ελαστίνης και της κερατίνης στο δέρμα, τα μαλλιά και τα νύχια.

Το **Biosil®** είναι ένα συμπλήρωμα διατροφής με πυρίτιο για την υγεία των μαλλιών, των νυχιών, του δέρματος, των οστών και των χονδρών. Περιέχει ένα μίγμα ορθοπυριτικού οξέος σε συνδυασμό με χλωριούχο χολίνη το ch-OSA® το οποίο διατηρεί την ελαστικότητα του δέρματος, βοηθά στη μείωση των λεπτών γραμμών και των ρυτίδων, δυναμώνει τα μαλλιά, ενισχύει τα νύχια, τα οστά και τους χόνδρους.

Το προϊόν Biosil®, κλινικά αποδεδειγμένο

- Μειώνει τις λεπτές γραμμές και τις ρυτίδες κατά 30%^{††} και βελτιώνει την ελαστικότητα του δέρματος κατά 89%^{††}
- Αυξάνει τον όγκο των μαλλιών κατά 12,8%^{***†} και την αντοχή τους κατά 13,1%^{***†}
- Ενισχύει τα νύχια^{††}

Το BioSil® κυκλοφορεί σε συσκευασία 60 καψουλών. Διατίθεται στην Ελλάδα από την εταιρεία Fagron Hellas.

[†] Οι ανωτέρω πληροφορίες δεν αποτελούν γνώμοδότηση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EAAT). Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για διάγνωση, θεραπεία ή πρόληψη οποιασδήποτε ασθένειας.

^{††}Wickett, et al. (2007) Arch Dermatol Res, 299:499-505. ^{†††}Barel, et al. (2005) Arch Dermatol Res, 297:147-153. Τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν.

Fagron Hellas

12 χλμ. Ε.Ο. Τρικάλων - Λάρισας
Τ.Κ. 42100, Τ.Θ. 32
Τρίκαλα, Ελλάδα

T +30 24310 83633-5
F +30 24310 83615
www.fagron.gr

Fagron
personalizing
medicine

Εμφάνιση εκτεταμένης γυροειδούς αλωπεκίας σε ασθενή με ψωρίαση κατά πλάκας υπό adalimumab

**Κωτσιοπούλου Ι.
Στεφανάκη Ειρ.**

*Ειδικευόμενη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Νοσ. Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Ειδικός Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος ΕΔΙΠ ΕΚΠΑ Α' Παν/κή Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"*

Στρατηγός Α.

Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Παν/μίου Αθηνών, Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Διευθυντής Νοσοκομείου "Ανδρέας Συγγρός"

Περίληψη

Τις τελευταίες δεκαετίες ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός βιολογικών παραγόντων χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ποικίλων αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης και της ψωρίασης. Παράδοξες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Αληθείς παράδοξες ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζονται ως η εμφάνιση κατά τη διάρκεια θεραπείας με βιολογικό παράγοντα μιας παθολογικής κατάστασης, η οποία συνήθως ανταποκρίνεται θεραπευτικά σε αυτή την κλάση φαρμάκου. Ποικιλία παράδοξων ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν αναφερθεί, κυρίως με τους αναστολείς TNF-α. Ως πιθανολογούμενος παθογενετικός μηχανισμός εμφάνισης των παράδοξων ανεπιθύμητων αντιδράσεων θεωρείται η ανισορροπία στην παραγωγή των κυτοκινών. Η διαχείριση των παράδοξων ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σχέση με τη διακοπή ή τη διατήρηση του βιολογικού παράγοντα παραμένει πρόκληση και θα πρέπει να βασίζεται στο είδος και την βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και τη διαθεσιμότητα άλλων θεραπευτικών επιλογών. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζουμε μία περίπτωση εκτεταμένης γυροειδούς αλωπεκίας σε ασθενή με ψωρίαση υπό θεραπεία με adalimumab.

Development of Disseminated Alopecia Areata following Adalimumab Administration in a Patient with Psoriasis

Kotsiopoulos I., Stefanaki E., Stratigos A.

Summary

In recent years, a growing number of biological agents have been introduced for the treatment of various autoimmune diseases including psoriasis. Paradoxical adverse events (PAEs) have been reported during biological treatment. True PAEs are defined as the occurrence during biological agent therapy of a pathological condition that usually responds to this class of drug. A wide range of PAEs have been reported mainly with anti-tumour necrosis factor α (TNF-α) agents. Proposed hypotheses to explain these PAEs include an imbalance in cytokine production. Decision on whether to continue the same biologic agent for the primary disease or switch to another drug, should be based on the course and severity of the adverse event, and the availability of other therapeutic options. Alopecia areata is likely another autoimmune-induced adverse effect of TNF blockade. In this article we present a case of disseminated alopecia areata in a psoriatic patient during treatment with adalimumab.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • anti-TNFα, γυροειδής αλωπεκία, παράδοξη αντίδραση, ψωρίαση, βιολογικοί παράγοντες

KEY WORDS • anti-TNFα, alopecia areata, paradoxical reaction, psoriasis, biologic agents

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναστολείς του TNF-α χρησιμοποιούνται τις τελευταίες δεκαετίες στη θεραπεία πολλών αυτοάνοσων και αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων. Η πρώτη απόπειρα θεραπευτικής χρήσης τους δημοσιεύθηκε από τους Elliott και Feldmann το 1993 και αφορούσε μια μικρή μελέτη φάσης I/II 20 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (M J Elliott et al., 1993). Οι αναστολείς του TNF-α και συγκεκριμένα το adalimumab, ως ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο συνδέεται ειδικά στον TNF-α και εξουδετερώνει τη δραστηριότητά του, έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της ψωρίασης κατά πλάκας, της νόσου Crohn, της ελκώδους κολίτιδας, της διαπυτυκτικής ιδρωταδενίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Η γυροειδής αλωπεκία είναι ανοσοδιαμεσολαβούμενη νόσος, στην οποία τα CD4+ και τα CD8+ T-κύτταρα στρέφονται έναντι ενός άγνωστου αντιγόνου του τριχικού θυλάκου. Ο ρόλος του TNF-α στην παθοφυσιολογία της δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Δεδομένου ότι ο TNF-α αναστέλλει την ανάπτυξη των τριχών *in vitro* θα μπορούσε να εμπλέκεται στην παθογένεια της γυροειδούς αλωπεκίας. Σε μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα του TNF-α στον ορό ασθενών με γυροειδή αλωπεκία είναι αξιοσημείωτα υψηλά, συγκριτικά με υγιή άτομα. Εντούτοις, οι προσπάθειες για θεραπευτική χρήση των αναστολέων TNF-α, όπως το adalimumab και το etanercept, στη γυροειδή αλωπεκία ήταν ανεπιτυχείς. Επιπλέον, την τελευταία δεκαετία έχουν δημοσιευθεί σειρές μελετών στις οποίες καταγράφεται όχι μόνο η επιδείνωση γυροειδούς αλωπεκίας, αλλά και η επανο εμφάνισή της σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς TNF-α.

Παρουσιάζουμε μία περίπτωση άνδρα 35 ετών, ελληνικής καταγωγής, ο οποίος προσήλθε το Φεβρουάριο του 2019 στο Τμήμα Ψωρίασης του Νοσο-

κομείου Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», λόγω ψωρίασης κατά πλάκας από δεκαετίας με σταδιακή επιδείνωση. Κλινικά, ο ασθενής εμφάνιζε εκτεταμένες ερυθριματολεπιδώδεις, έντονα κνησμώδεις πλάκες στα άνω και κάτω άκρα, την ινιακή χώρα καθώς και μικρότερες στη ράχη, χωρίς ψωριασική ονυχία ή συμμετοχή αρθρώσεων. Κατά την πρώτη αυτή επίσκεψη καταγράφηκε PASI: 15,7, BSA: 26%, PGA:4 και DLQI:20. Ο δείκτης μάζας σώματος ήταν φυσιολογικός (**ΔΜΣ:23,4**) και ο ασθενής είχε ελεύθερο ατομικό ιστορικό. Στο παρελθόν είχε λάβει κυκλοσπορίνη για πέντε μήνες το 2017 και απρεμιλάστη για 10 μήνες το 2018 χωρίς ανταπόκριση. Διενεργήθηκε εργαστηριακός έλεγχος για έναρξη βιολογικού παράγοντα (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, πλήρης ορολογικός έλεγχος για STDs, Quantiferon και ακτινογραφία θώρακος), ο οποίος ήταν φυσιολογικός. Ακολούθως, ο ασθενής τέθηκε σε θεραπεία με adalimumab στη συνήθη δόση (δόση εφόδου και ακολούθως 40mg ανά 2 εβδομάδες) και τοπική αγωγή με γέλη καλσιποτριόλης/βηταμεθαζόνης για το τριχωτό της κεφαλής. Μετά από θεραπεία δύο μηνών προγραμματίστηκε επανεξέταση στο Τμήμα Ψωρίασης, κατά την οποία διαπιστώθηκε εμφανώς βελτιωμένη κλινική εικόνα, γεγονός που αποτυπώθηκε και στους δείκτες της νόσου με PASI: 2, BSA: 14%, PGA:1, DLQI: 4.

Επτά μήνες μετά, τον Σεπτέμβριο του 2019, υπό θεραπεία με adalimumab 40 mg ανά δύο εβδομάδες υπήρχε πλήρης ύφεση της ψωρίασης (PASI: 0, BSA: 0%, PGA:0, DLQI:0). Εντούτοις, ο ασθενής εμφάνισε από τον Αύγουστο του 2019 αποψιλωτικές, σαφώς αφοριζόμενες, διάσπαρτες πλάκες στο τριχωτό της κεφαλής και την περιοχή του γενείου, στις οποίες δερματοσκοπικά διαπιστώθηκαν τρίχες «δίκην θαυμαστικού» και τέθηκε η διάγνωση γυροειδούς αλωπεκίας (**Εικόνα 1**).

Από πλευράς του ασθενούς δεν αναφέρθηκαν εκλυτικοί παράγοντες, ούτε οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό γυροειδούς αλωπεκίας. Συστήθηκε εργα-



Εικόνα 1 – Κλινική εικόνα ασθενούς Σεπτέμβριος 2019.



Εικόνα 2 – Κλινική εικόνα ασθενούς Οκτώβριος 2019.

στηριακός έλεγχος για διερεύνηση της θυρεοειδικής λειτουργίας (TSH, αντιθυρεοειδικά Ab) και έναρξη εφαρμογής τοπικά λοσιόν μομεταζόνης και σαμπουάν κλοπιταζόλης, με διατήρηση της συστηματικής αγωγής με adalimumab.

Η επανεξέταση του ασθενούς προγραμματίστηκε σε ένα μήνα. Μολονότι η ψωρίαση παρέμενε σε ύφεση τον Οκτώβριο του 2019, οι αποψιλωτικές πλάκες στο τριχωτό της κεφαλής και το γένειο επεκτείνονταν (Εικόνα 2).

Από τον εργαστηριακό έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας που προσκόμισε ο ασθενής δεν προέκυψε παθολογικό εύρημα. Αποφασίστηκε η διακοπή της θεραπείας με adalimumab και η μετάβαση σε secukinumab στη συνήθη δόση (δόση εφόδου και ακολούθως 300mg ανά 4 εβδομάδες). Οι βλάβες της γυροειδούς αλωπεκίας παρέμειναν συγκριτικά σταθερές τον Νοέμβριο του 2019, ενώ τρεις μήνες αργότερα,

τον Φεβρουάριο του 2020, σημειώθηκε σημαντική επανέκφυση τόσο στο τριχωτό της κεφαλής, όσο και στο γένειο (Εικόνα 3).

Μετά την έναρξη της πανδημίας ο ασθενής διέκοψε τον βιολογικό παράγοντα και δεν προσήλθε για επανεξέταση, παρά μόνο τον Ιούνιο του 2021 παρουσιάζοντας σημαντική επιδείνωση της ψωρίασής του, τόσο στο τριχωτό της κεφαλής και τους πήχεις, όσο και στα κάτω άκρα (PASI: 17,5, BSA: 29%, PGA:4, DLQI: 24). Διαπιστώθηκε, παρόλα αυτά, ότι ο ασθενής ήταν ελεύθερος βλαβών γυροειδούς αλωπεκίας, όσο διάστημα δεν λάμβανε αγωγή. Συνταγογραφήθηκε νέος εργαστηριακός έλεγχος για έναρξη βιολογικού παράγοντα και ακολούθησε ένταξη σε brodalumab σε δόση 210mg ανά 12 εβδομάδες. Πλέον του ενός έτους υπό αγωγή με brodalumab, τον Οκτώβριο του 2022, ο ασθενής μας δεν εμφάνισε νέο επεισόδιο γυροειδούς αλωπεκίας (Εικόνα 4) και αναφορικά



Εικόνα 3 – Κλινική εικόνα ασθενούς Νοέμβριος 2019.



Εικόνα 4 – Κλινική εικόνα ασθενούς Οκτώβριος 2022.

με την ψωρίαση επιτεύχθηκε ο στόχος του απολύτως καθαρού δέρματος. Τέθηκε λοιπόν εύλογα το ερώτημα αν η έκθεση των αποψιλωτικών πλακών αφορούσε σε γυροειδή αλωπεκία ή εάν επρόκειτο για μία πιθανή παράδοση αντίδραση στη χορήγηση adalimumab.

Ο TNF-α, αρχικά γνωστός και ως καχεξίνη, παράγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα Τ-κύτταρα ως μία πρόδρομη διαμεμβρανική πρωτεΐνη. Η δραστηριότητα του TNF-α σε βιολογικό επίπεδο απαιτεί τη συνάθροιση τριών μονομερών TNF-α για το σχηματισμό τριμερούς TNF-α, το οποίο στη συνέχεια δρα συνδεδεμένο σε έναν από τους δύο τύπους υποδοχέων TNF-R1 και TNF-R2, γνωστών και ως p55 και p75 αντίστοιχα (Beutler et al., 1989). Οι υποδοχείς TNF-R1 και TNF-R2 ασκούν πολλαπλές δράσεις στο ανοσολογικό σύστημα, όπως η διέγερση της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6, IL-8, IL-1b και GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor), ο συντονισμός της συνάθροισης λευκοκυττάρων σε όργανα στόχους και η έκφραση ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, σελεκτίνη E) και χημειοκινών (Feldmann et al., 2001). Καθοριστικής σημασίας είναι η δράση του TNF-α στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και των φαγοσωμάτων, τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα, τη συνάθροιση ουδετερόφιλων και μακροφάγων, το σχηματισμό κοκκίων, καθώς και την διατήρηση της ακεραιότητας αυτού (Roach et al., 2002).

Οι αναστολείς των TNF-α χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σε παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σπονδυλαρθρίτιδα, η ψωρίαση και οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου. Έγκριση στη θεραπεία φλεγμονωδών νοσημάτων έχουν λάβει το etanercept, το infliximab, το adalimumab, το certolizumab pegol και το golimumab. Αντίθετα με τις κλασικές μη ειδικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, οι αναστολείς του TNF-α δρουν στοχευμένα. Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί στο πλαίσιο χορήγησής τους είναι λοιμώξεις και σπάνια ουδετεροπενία, απομυελινωτικές νόσοι, καρδιακή ανεπάρκεια, κακοήθειες, επαγωγή αυτοανοσίας, αντιδράσεις κατά την έγχυση ή στο σημείο χορήγησης, αλλά και δερματολογικές αντιδράσεις. Δερματολογικές εκδηλώσεις που συσχετίζονται με τη θεραπεία με αναστολείς TNF-α έχουν περιγραφεί σε πολλές μελέτες ασθενών. Μεταξύ αυτών οι συχνότερες είναι οι ιογενείς, οι βακτηριακές και οι μυκητιασικές λοιμώξεις, η εκζεματοειδής δερματίτιδα, η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, ο λειχήνας και οι λειχνοειδείς αν-

τιδράσεις (Lee et al., 2007) η ψωρίαση και το ψωριασοειδές έκζεμα, η φλυκταίνωση παλαμών και πελμάτων, η κοινή ακμή, η γυροειδής αλωπεκία, καθώς και μια ποικιλία άλλων (Benez et al., 2014).

Το πρώτο περιστατικό εμφάνισης γυροειδούς αλωπεκίας σε ασθενή με ψωρίαση υπό θεραπεία με adalimumab δημοσιεύθηκε το 2008 στο περιοδικό *Dermatology* και αφορούσε άνδρα 43 ετών, με ψωρίαση κατά πλάκας και ψωριασική αρθρίτιδα από δεκαετίας, ο οποίος τον έκτο μήνα θεραπείας με adalimumab εμφάνισε εκτεταμένες αποψιλωτικές πλάκες στο τριχωτό της κεφαλής (Pelivani et al. 2008) (Εικόνα 5).

Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με βιοψία από το τριχωτό της κεφαλής, στην οποία αναδείχθηκε περιβολβική διήθηση, τόσο από CD4+ και CD8+ Τ-κύτταρα, CD1a+ δενδριτικά κύτταρα, όσο και από CD68+ και CD163+ μακροφάγα, αλλά και θετικός ανοσοφθορισμός για TNF-α στην μονοκυτταρική διήθηση. Παρά την διακοπή του βιολογικού παράγοντα, η αλωπεκία εξελίχθηκε σε καθολική τους επόμενους δύο μήνες.

Το 2013 δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Arthritis Care and Research* η πρώτη μελέτη καταγραφής, στην οποία έγινε προσπάθεια να σταθμιστεί η επίπτωση και οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης δερματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με χρόνια ρευματολογικό νόσημα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, χρόνιες αρθρίτιδες, χρόνιες ανοσοδιαμεσολαβούμενες παθήσεις) υπό θεραπεία με αναστολείς TNF-α (infliximab, etanercept και adalimumab) βάσει του ισπανικού αρχείου καταγραφής ρευματολογικών ασθενών BIOBADASER. Συμπεριλήφθηκαν 5.437 ασθενείς και υπολογίστηκαν 920 περιπτώσεις δερματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, μεταξύ



Εικόνα 5 – Εμφάνιση γυροειδούς αλωπεκίας 6 μήνες (αριστερά) και 8 μήνες (δεξιά) μετά την έναρξη adalimumab.

των οποίων λοιμώξεις, αντιδράσεις κατά την έγχυση του φαρμάκου, αυτοάνοσα δερματολογικά νοσήματα και δερματολογικές κακοήθειες. Στο 32% των ασθενών η δερματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε απαιτούσε διακοπή της θεραπείας με τον ανταγωνιστή TNF-α. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση δερματολογικής ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν το γυναικείο φύλο και η θεραπεία με infliximab, leflunomide και γλυκοκορτικοστεροειδή. Μόλις τρεις περιπτώσεις δερματολογικής ανεπιθύμητης ενέργειας αφορούσαν στη γυροειδή αλωπεκία. Ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ψωρίαση, η λεύκη ή η γυροειδής αλωπεκία φάνηκε ότι προκύπτουν συχνότερα κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας, ενώ διακοπή του βιολογικού παράγοντα συνεπαγόταν συνήθως υποχώρησή της (Hernandez et al. 2013). Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά τη μετάβαση σε άλλο βιολογικό παράγοντα.

Ο TNF-α εμπλέκεται όχι μόνο στην προαγωγή της ανοσολογικής απάντησης και της φλεγμονής, αλλά και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση, ενώ αναστέλλει την ανάπτυξη των τριχών *in vitro*. Έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία και ακόμα υψηλότερα σε περιπτώσεις καθολικής γυροειδούς αλωπεκίας σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν χορήγηση αντι TNF-α σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία αναφέρουν ποικίλες εκβάσεις, με ορισμένες να καταγράφουν βελτίωση των βλαβών γυροειδούς αλωπεκίας με τη χρήση αντι TNF-α, ενώ σε άλλες περιπτώσεις οι ασθενείς δεν βελτιώθηκαν ή και επιδεινώθηκαν.

Το 2016 δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Rheumatic & Musculoskeletal diseases* μια ανάλυση βασισμένη σε ευρωπαϊκά και αμερικάνικα αρχεία καταγραφής, που αφορούσε στην εμφάνιση παράδοξων αντιδράσεων στο πλαίσιο θεραπείας με αναστολείς TNF-α και άλλους βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με χρόνια ανοσοδιαμεσολαβούμενα νοσήματα. Ορίστηκε ότι αληθείς παράδοξες αντιδράσεις θεωρούνται οι παθολογικές οντότητες που εμφανίζονται κατά τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες στους οποίους συνήθως, ανταποκρίνονται θεραπευτικά, όπως για παράδειγμα η ψωρίαση, η νόσος Crohn και η διαπυπτική ιδρωταδενίτιδα κατά την θεραπεία με anti-TNFα. Ως οριακές παράδοξες αντιδράσεις ορίστηκαν οι ανοσοδιαμεσολαβούμενες παθήσεις που προκύπτουν κατά την θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες για τους οποίους δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα στη θεραπεία τους. Παραδείγματα ορια-

κών παράδοξων αντιδράσεων θεωρούνται η σαρκοείδωση, οι κοκκιωματώδεις νόσοι, η ραγοειδίτιδα, οι αγγείτιδες, η λεύκη και η γυροειδής αλωπεκία (Toussiro et al., 2016). Προτού μία ανεπιθύμητη αντίδραση θεωρηθεί παράδοξη, προτείνεται η εφαρμογή ενός προτυποποιημένου εργαλείου για την αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισής με την χορηγούμενη θεραπεία, όπως για παράδειγμα η κλίμακα Naranjo Adverse Drug Reaction Probability (Munera-Campos et al., 2018).

Πολλές μελέτες έχουν προτείνει πιθανούς μηχανισμούς παράδοξης εμφάνισης αυτοάνοσων παθήσεων στο πλαίσιο θεραπείας με αναστολείς TNF-α. Σε αυτό το φαινόμενο θεωρείται ότι εμπλέκονται τόσο τα δενδριτικά κύτταρα, όσο και η παραγωγή ιντερφερόνης Α. Ο TNF-α, υπό φυσιολογικές συνθήκες, καταστέλλει την παραγωγή ιντερφερόνης Α, οδηγώντας σε ωρίμανση των πλασματοκυτταρικών δενδριτικών κυττάρων. Κατά συνέπεια, η θεραπεία με αναστολείς TNF-α προκαλεί ανεξέλεγκτη παραγωγή της IFN-α από τα δενδριτικά κύτταρα, γεγονός που ενεργοποιεί και ενισχύει την T-κυτταρική απάντηση και οδηγεί σε φλεγμονώδη αντίδραση (Ghoreishi et al., 2007). Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης Α προκαλούν υπερέκφραση υποδοχέων χημειοκινών, όπως ο CXCR-3, επιτρέποντας την μετανάστευση T-κυττάρων στο δέρμα ή και σε άλλους φλεγμαινόντες ιστούς (Aeberli et al., 2005). Επίσης, μειώνει τη μετακίνηση των Th-1 κυττάρων στην αρχική θέση φλεγμονής και έτσι αυτά τα κύτταρα μετακινούνται σε άλλες θέσεις, ειδικότερα στο δέρμα. Υπό αυτό το πρίσμα θα μπορούσε να ερμηνευθεί και η εμφάνιση πχ παράδοξης ψωρίασης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Al-Banna et al., 2014).

Οι ιντερφερόνες εμπλέκονται στην παθογένεια πολλών αυτοάνοσων παθήσεων, μεταξύ αυτών και η γυροειδής αλωπεκία. Υπάρχουν αναφορές ασθενών οι οποίοι ανέπτυξαν γυροειδή αλωπεκία όταν έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη Α, γεγονός που υποδηλώνει ένα πιθανό ρόλο της ιντερφερόνης Α στην αιτιοπαθογένεια της γυροειδούς αλωπεκίας (Kartaj et al., 20017). Πιθανολογείται ότι σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα οι αναστολείς TNF-α επιφέρουν ανεξέλεγκτη παραγωγή ιντερφερόνης σε κυτταρικό επίπεδο, οδηγώντας στην απώλεια του ανοσολογικού πλεονεκτήματος, που θεωρείται υπεύθυνη για την εμφάνιση της γυροειδούς αλωπεκίας. Ειδικά αλληλία HLA-II και ποικίλοι πολυμορφισμοί σε γονίδια κυτοκινών έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση γυροειδούς αλωπεκίας (Alkhalifah et al., 2010). Συγκεκριμένα, πολυμορφισμοί στο γονίδιο του παράγοντα νέ-

κρωσης όγκων έχουν συσχετισθεί με τη γυροειδή αλωπεκία και ειδικότερα με τις σοβαρές μορφές της (Redler et al., 2012). Με βάση φαρμακογενετικές μελέτες αυτοί οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί σχετίζονται με την ανταπόκριση ή μη ενός ασθενούς στη θεραπεία με αναστολείς TNF-α. Αυτά τα γονίδια εμπλέκονται σε ποικίλες λειτουργίες όπως η ρύθμιση της μεταγραφής, η παραγωγή του TNF-α, η διαμεσολαβούμενη από τον TNF-α παραγωγή άλλων κυτοκινών, καθώς και η κυτταρική απόπτωση. Θεωρητικά, οι εν λόγω γονιδιακοί πολυμορφισμοί μεταβάλλουν τα επίπεδα του TNF-α σε κυτταρικό επίπεδο, ο οποίος στη συνέχεια δεσμεύεται από τους αναστολείς TNF-α. Ασθενείς στους οποίους παράγεται μικρότερη ποσότητα TNF-α σε κυτταρικό επίπεδο υφίστανται πλήρη αναστολή του, οδηγώντας σε διαφορετικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε ποικίλες νοσολογικές οντότητες. Το γεγονός αυτό μπορεί να θεωρηθεί ωφέλιμο π.χ. σε περιπτώσεις ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους ο TNF-α είναι ένας από τους κύριους υποκινητές της φλεγμονής (Kooilos et al., 2007). Εντούτοις, επειδή ο TNF-α φαίνεται ότι έχει πολλαπλούς ρόλους στην παθογένεια της γυροειδούς αλωπεκίας, στην οποία τόσο τα υψηλά, όσο και τα χαμηλά επίπεδά του φαίνεται να παίζουν αιτιολογικό ρόλο, είναι πιθανό ότι ακόμα και υψηλά επίπεδα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα μπορούν να την προκαλέσουν. Ασθενείς στους οποίους παράγονται μικρότερες ποσότητες TNF-α σε κυτταρικό επίπεδο υφίστανται πλήρη αποκλεισμό όταν τους χορηγούνται αναστολείς TNF-α και αναπτύσσουν γυροειδή αλωπεκία, μέσω της ανεξέλεγκτης δραστηριότητας της ιντερφερόνης Α. Ασθενείς στους οποίους παράγονται μεγαλύτερες ποσότητες TNF-α σε κυτταρικό επίπεδο, ίσως είναι φυσικά προδιατεθειμένοι στην ανάπτυξη γυροειδούς αλωπεκίας και ίσως επιτύχουν καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα όταν λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς TNF-α.

Τυπικά παραδείγματα αληθών παράδοξων αντιδράσεων είναι η εμφάνιση ψωρίασης κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς TNF-α για παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η νόσος Crohn. Η επιδείνωση της ψωρίασης κατά τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας με αναστολέα TNF-α, μπορεί να εκδηλωθεί με τη φλυκταινώδη παλαμοπελματιαία μορφή ή ως ανάστροφη ψωρίαση σε ασθενή π.χ. με ψωρίαση κατά πλάκας. Κάποιες παράδοξες αντιδράσεις αποτελούν συστηματικές εκδηλώσεις του υπό θεραπεία νοσήματος, όπως για παράδειγμα η εμφάνιση ραγοειδίτιδας κατά τη θεραπεία με αναστολείς TNF-α για αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα ή η

εμφάνιση γαγγραινώδους πυοδέρματος σε ασθενείς με νόσο Crohn. Επίσης, κατά τη διάρκεια βιολογικής θεραπείας μπορεί να εμφανιστούν ανοσοδιαμεσολαβούμενες παθήσεις για τις οποίες ο συγκεκριμένος βιολογικός παράγοντας δεν έχει αποδεδειγμένα θεραπευτική δράση. Αυτές ορίζονται ως οριακές παράδοξες αντιδράσεις και εμφανίζονται ή επιδεινώνονται στο πλαίσιο αποτελεσματικής κατά τα άλλα θεραπείας με αναστολείς TNF-α για άλλες ενδείξεις (Puig et al., 2018). Τέτοια παραδείγματα είναι η ανάπτυξη σαρκοειδωσης, κοκκιωματωδών αντιδράσεων, αγγειίτιδας, λεύκης και γυροειδούς αλωπεκίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς TNF-α για άλλη νόσο (Toussiro et al., 2016). Η εμφάνισή τους μπορεί να συσχετιστεί με την ευρέως γνωστή ικανότητα της αναστολής του TNF-α στην πρόκληση ανισορροπίας στις κυτοκίνες, με ακόλουθη υπερπαραγωγή της ιντερφερόνης Α (Perez-Alvarez et al., 2013). Αντίθετα, ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες και οφείλονται σε απορρύθμιση των κυτοκινών, δεν θεωρούνται παράδοξες αντιδράσεις όταν είναι γνωστό ότι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αυτούς τους βιολογικούς παράγοντες. Παραδείγματα είναι η εκδήλωση απομυελινωτικών παθήσεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς TNF-α και η εμφάνιση ή επιδείνωση ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς IL-17a.

Αναφορικά με τον συσχετισμό άλλων τάξεων βιολογικών παραγόντων και την εμφάνιση γυροειδούς αλωπεκίας, συναντάμε μεμονωμένες δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία. Το 2020 στο περιοδικό *Dermatologic Therapy* καταγράφηκαν τέσσερα περιστατικά, τα οποία εμφάνισαν κατά πλάκας ή διάχυτη γυροειδή αλωπεκία, 2 έως 13 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς IL-17. Παρατηρήθηκε πλήρης επανέκφυση στους ασθενείς που διέκοψαν την θεραπεία, ενώ σε δύο περιπτώσεις χορηγήθηκαν άλλης κλάσης βιολογικοί παράγοντες (Antouri et al., 2020). Επίσης, έχουν αναφερθεί πέντε περιστατικά εμφάνισης γυροειδούς αλωπεκίας σε ασθενείς με ψωρίαση υπό αγωγή με αναστολέα IL-12/23 (ustekinumab). Σε ένα από αυτά τα περιστατικά η γυροειδής αλωπεκία δεν υποχώρησε παρά τη διακοπή του ustekinumab. Επιπρόσθετα, σε δύο περιπτώσεις σημειώθηκε επιδείνωση της γυροειδούς αλωπεκίας στο πλαίσιο συνέχισης της θεραπείας (Tauber et al., 2013, Verros et al., 2012). Μεμονωμένη καταγραφή συναντάμε στη βιβλιογραφία για το guselkumab σε γυναίκα ασθενή 50 ετών, η οποία εμφάνισε γυροει-

δή αλωπεκία αμέσως μετά τη χορήγηση του εμβολίου DTap και αφού είχε συμπληρώσει ένα χρόνο θεραπείας με guselkumab (Macklis et al., 2022).

Η διαχείριση των παραδόξων ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σχέση με τη διακοπή ή διατήρηση του βιολογικού παράγοντα παραμένει πρόκληση. Η απόφαση εξατομικεύεται ανάλογα με τον τύπο της παράδοξης αντίδρασης, τη βαρύτητά της, το υπό θεραπεία νόσημα και την ύπαρξη ή μη εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών. Σε περιπτώσεις όπως η εμφάνιση λεύκης ή γυροειδούς αλωπεκίας κατά τη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, αυτός συνήθως διατηρείται με ευνοϊκά αποτελέσματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις με εκτεταμένες και επίμονες βλάβες, απαιτείται διακοπή της θεραπείας, με έναρξη άλλου αναστολέα TNF-α ή άλλης κλάσης βιολογικού παράγοντα (Tauber et al., 2014, Toussiroot et al., 2016).

Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ψωρίασης στοχεύουν ειδικά μόρια όπως ο TNF-α, IL-12/23, IL-17 και IL-23. Όταν αναστέλλονται αυτά τα ανοσολογικά μονοπάτια, προκύπτει ανισορροπία κυτοκινών σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξη αντίδραση. Συνεπώς, προτείνεται στενή παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες για την αναγνώριση τέτοιων αντιδράσεων. Η εκτίμηση του βαθμού αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ των παράδοξων αντιδράσεων και των βιολογικών παραγόντων με τη χρήση προτυποποιημένων μεθόδων είναι κάτι περισσότερο από επιθυμητή. Η ανάπτυξη νέων βιολογικών παραγόντων θα αυξήσει τον αριθμό των εναλλακτικών επιλογών σε σχέση με την θεραπεία των υποκειμένων παθήσεων σε ασθενείς που αναπτύσσουν αληθείς ή οριακές παράδοξες αντιδράσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1033. Epub 2018 Sep 9
- Michael J, Elliott, Ravinder N, Maini, Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor a.
- Nedzmidin Pelivani, Akmal S, Hassan, Lasse R, Braathen, Robert E, Hunger, Nikhil Yawalkar. Department of Dermatology, University of Bern, Switzerland. Alopecia Areata Universalis elicited during treatment with adalimumab. *Dermatology* 2008; 216:320–323 DOI: 10.1159/000113945
- Victoria Hernandez, Raimon Sanmarti, Juan Canete, Miguel Descalzo, Loreto Carmona, Juan Gomez-Reino. *Arthritis Care & Research*, Vol. 65, No. 12, December 2013, pp 2024–2031. DOI 10.1002/acr.22096
- Beutler B, Cerami A The biology of cachectin/TNF a primary mediator of the host response. Howard Hughes Medical Institute, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:625.
- Feldmann M, Maini RN Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Kennedy Institute of Rheumatology Division, Imperial College School of Medicine Annu Rev Immunol.* 2001;19:163
- Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *Centenary Institute of Cancer Medicine and Cell Biology, Newton, Sydney, New South Wales, Australia. J Immunol.* 2002;168(9):4620.
- Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Røwert J, Audring H Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists *Department of Dermatology and Allergy, Charité-Universitätsmedizin Berlin, D-10117 Berlin, Germany Br J Dermatol.* 2007;156(3):486.
- Bin J, Moulis G, Auffret M, Lefevre G, Coquerelle P, Coupe P Alopecia induced by tumour necrosis factor-alpha antagonists: description of 52 cases and disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Regional Centre of Pharmacovigilance, Lille University Hospital Rheumatology (Oxford).* 2014 Aug;53(8):1465-9. Epub 2014 Mar 27.
- Ghoreishi M, Pope J, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *ArchDermatol.*2007;143(2):223-231
- Kartal ED, Alpat SN, Ozgunes I, Usluer G. Reversible alopecia universalis secondary to PEG-interferonalpha-2 b and ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19(9):817-820.
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, Mc ElweeK J, Shapiro J. Alopecia areata update, part I:clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(2):177-190.
- Redler S, Albert F, Brockschmidt FF, et al. Investigation of selected cytokine genes suggests that IL2RA and the TNF/LTA locus are risk factors for severe alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1360-1365.
- Kooloos W M, DeJong DJ, Huijzinga TW, Guchelaar HJ. Potential role of pharmacogenetics in anti-TNF treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Drug Discov Today.* 2007;12(3-4):125-13
- Loyal Antoury, Nolan Maloney, Kyle Cheng. Division of Dermatology, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California. Development of alopecia in patients treated with interleukin-17 inhibitors. *Dermatologic Therapy.* 2020;e14527.
- Marie Tauber, Nathalie Beneton, Pascal Reygagne, Hervé Bachelez, Manuelle Viguier. Alopecia areata developing

- during ustekinumab therapy: report of two cases. *EJD*, vol. 23, n° 6, November-December 2013
17. Verros C, Rallis E, Crowe M. Letter: Alopecia areata during ustekinumab administration: Co-existence or an adverse reaction? *Dermatol Online J* 2012; 18: 14.
 18. Paul Macklis, Caroline Porter, Steven Feldman. A Case of Late-Onset Alopecia Areata. *J Drugs Dermatol*. 2022 Apr 1;21(4):420-421. doi: 10.36849/JDD.5815
 19. M J Elliott, R N Maini, M Feldmann, A Long-Fox, P Charles, P Katsikis, F M Brennan, J Walker, H Bijl, J Ghayeb. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 1993 Dec;36(12):1681-90. doi: 10.1002/art.1780361206
 20. Iric Toussirot, Francois Aubin. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016 Jul 15;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239. 2016
 21. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group:Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 56–64.
 22. Puig L, Gulliver W. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger, 2018, vol 53, pp 49–63 (DOI: 10.1159/000479475)
 23. Tauber M, Buche S, Reygagne P, Berthelot J-M, Aubin F, Ghislain PD, et al. Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*.2014;70:1146-9.
 24. M. Munera-Campos, F. Balleca, J.M. Carrascosa. Servicio de Dermatologva, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autnoma de Barcelona, Badalona, Barcelona. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2018; 109(9):791-800.
 25. Aeberli D, Seitz M, Juni P, Villiger PM. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:172-5
 26. Al-Banna NA, Vaci M, Slauenwhite D, Johnston B, Issekutz TB. CCR4 and CXCR3 play different roles in the migration of T cells to in ammation in skin, arthritic joints, and lymph nodes. *Eur J Immunol*. 2014;44:1633-4

Αθήνηιογραφία: *Ειρ. Στεφανάκη*

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος ΕΔΙΠ, ΕΚΠΑ,
Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων,
Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός"
e-mail: irenestefanaki@hotmail.com

Enstilar®

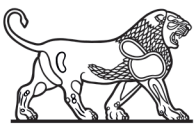
καλσιποτριόλη/βηταμεθαζόνη

Ο μόνος τοπικός παράγοντας στην ψωρίαση με 2 ρόλους



Θεραπεία έξαρσης

Θεραπεία συντήρησης
για την αποφυγή
νέων εξάρσεων



LEO

ΛΕΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Λεωφόρος Κύμης και Σενέκα 10, 14564 Κηφισιά,
Τηλ.: 212 222 5000, Fax: 2106834342 <http://leo-pharma.gr>
Τηλ. εξυπηρέτησης πελατών 212 222 5150

Lebwohl M. et al. J Am Acad Dermatol 2020; DOI: 10.1016/j.jaad.2020.09.037

© LEO Pharma copyright GR Enstilar PAM Adv MAT-42972
All LEO Pharma trademarks mentioned belong to the LEO Pharma Group

Enstilar®

καλιποτριόλη/βηταμεθαζόν

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Enstilar 50 μικρογραμμιαία/0,5 mg/g δερματικός αφέρος. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα γραμμικό δερματικό αφέρο περιέχει 50 μικρογραμμιαία καλιποτριόλη (ως μονοϋδρική) και 0,5 mg βηταμεθαζόν (ως διπροπιονική). **Έκδοχο με γνωστές δράσεις:** Βουτυλιωμένο υδροξυλοουέينو (E321) 50 μικρογραμμιαία/γραμμικό δερματικός αφέρος. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Δερματικός αφέρος. Μετά το ψεκασμό σχηματίζεται ένας λευκός έως ελαφρώς υπόλευκος αφέρος. Ο αφέρος έχει την εμφάνιση ενός μη διογκωμένου αφέρου που σταδιακά καταρρέει μετά τον ψεκασμό. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Τοπική θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** *Δοσολογία Θεραπεία υποτροπών* Το Enstilar αφέρος πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες. Δεν είναι απαραίτητη η συνέχιση ή η επανεκκίνηση της θεραπείας μετά από αυτή την περίοδο, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μετά από ιατρική επανεξέταση και υπό τακτική επίβλεψη. *Μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης* Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία 4 εβδομάδων χρησιμοποιώντας Enstilar μία φορά ημερησίως είναι κατάλληλοι για μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης. Το Enstilar θα πρέπει να εφαρμόζεται 2 φορές την εβδομάδα σε δύο μη διαδοχικές ημέρες σε περιοχές που είχαν εμφανιστεί στο παρελθόν ψωρίαση κατά πλάκας. Ανάμεσα στις εφαρμογές θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημέρες χωρίς θεραπεία με Enstilar. Εάν εμφανιστούν σημάδια υποτροπής, όπως αναφέρονται παραπάνω, θα πρέπει να γίνει εκ νέου έναρξη της θεραπείας υποτροπών. *Μέγιστη δόση* Η ημερησία μέγιστη δόση Enstilar δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g, δηλαδή μία φιάλη 60 g θα πρέπει να διαρκεί για θεραπεία τουλάχιστον 4 μέρες. 15 g αντιστοιχούν στην ποσότητα που χορηγείται από τη φιάλη εάν ο ενεργοποιητής είναι πλήρως πεσιμένος για περίπου ένα λεπτό. Μία εφαρμογή δύο δευτερολέπτων αποδίδει περίπου 0,5 g. Ως οδηγία 0,5 g αφέρος θα πρέπει να καλύπτουν μία επιφάνεια δέρματος του αντιστοιχεί περίπου με επιφάνεια ίση με το χέρι ενός ενήλικα. Εάν γίνεται χρήση τοπικών προϊόντων που περιέχουν καλιποτριόλη εκτός του Enstilar, η συνολική δόση όλων των προϊόντων που περιέχουν καλιποτριόλη δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g ανά ημέρα. Η συνολική επιφάνεια της υπό θεραπεία περιοχής του σώματος δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30%. **Ειδικές ομάδες πληθυσμού** *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφέρος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αξιολογηθεί. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφέρος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 12 έως 17 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Τρόπος χορήγησης** Για δερματική χρήση. Η φιάλη πρέπει να ανακινείται για 1/4 δευτερολέπτα πριν από τη χρήση. Το Enstilar πρέπει να εφαρμόζεται με ψεκασμό κρατώντας τη φιάλη τουλάχιστον 3 cm από το δέρμα. Ο αφέρος μπορεί να ψεκάζεται κρατώντας τη φιάλη σε οποιαδήποτε θέση εκτός από την οριζόντια. Το Enstilar πρέπει να ψεκάζεται απευθείας σε κάθε προσβεβλημένη περιοχή του δέρματος και να τρίβεται απαλά. Δεν χρησιμοποιείται στο τριχότυπο της κεφαλής. Το Enstilar πρέπει να ψεκάζεται στην παλάμη του χεριού και στη συνέχεια να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές του τριχότυπου της κεφαλής με τα ακροδάχτυλα σας. Οι οδηγίες για το λούσιμο των μαλλιών παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά τη χρήση του Enstilar (εκτός και αν το Enstilar χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των χεριών) για να αποφευχθεί η κατά λάθος εξάλυψη σε άλλα σημεία του σώματος καθώς επίσης και η ακούσια απορρόφηση του φαρμάκου από τα χέρια. Πρέπει να αποφευχθεί η εφαρμογή με κλειστή περίοδο γιατί είτε αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Συνιστάται να μην κάνετε ντους ή μπάνιο αμέσως μετά την εφαρμογή του Enstilar. Αφήστε τον αφέρο να παραινεθεί στο τριχότυπο της κεφαλής και/ή στο δέρμα κατά τη διάρκεια της νύχτας ή τη ημέρας. **4.3 Αντενδείξεις** Υπεραισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το Enstilar αντενδείκνυται στη ερυθροδερμική και φυλκταιώδη ψωρίαση. Εξ αιτίας της περιεκτικότητας του σε καλιποτριόλη, το Enstilar αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.4). Λόγω της περιεκτικότητας του σε κορτικοστεροειδές, το Enstilar αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις εάν υπάρχουν στην περιοχή θεραπείας: Ιογενείς βλάβες του δέρματος, (π.χ. από έρπητα ή από ανεμοβλογιά), μυκητιασικές ή βακτηριακές δερματικές λοιμώξεις, παρασιτικές λοιμώξεις, δερματικές εκδηλώσεις συσχετιζόμενες με φαρματική, περιστασιακή δερματίτιδα, ατροφικό δέρμα, ατροφικές ραβδώσεις, εθιραστές δερματικές φλέβες, γήσωση, κοινή ακμή, ροδόχρου ακμή, ροδόχρου νόσο, έλκη και πληγές (βλ. παράγραφο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται και σχετίζονται με συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή, όπως η καταστολή του φαιοσπινεφριδικού άξονα ή διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια τοπικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, λόγω συστηματικής απορρόφησης. Πρέπει να αποφευχθεί η εφαρμογή με κλειστή περίοδο γιατί είτε αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να αποφευχθεί η εφαρμογή σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος με βλάβες ή στους βλεννογόνους ή στις πτυχές του δέρματος, γιατί είτε αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.8). **Οπτική διαταραχή** Οπτική διαταραχή μπορεί να αναφερθεί με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το φαινόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή οπτικές ασθένειες όπως η κεντρική οριζήν χοριαμοφιβλαιοειδοπάθεια (ΚΟΧΑ), και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών. **Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου** Λόγω του περιορισμένου σε καλιποτριόλη στο Enstilar, μπορεί να εμφανιστεί υπερασβεστιαιμία. Το ασβέστιο του ορού επηρεάζεται στο φυσιολογικό, όταν η θεραπεία διακοπεί. Ο κίνδυνος υπερασβεστιαιμίας είναι ελάχιστος όταν η μέγιστη ημερησία δόση Enstilar (15 g) δεν υπερβαίνεται (βλ. παράγραφο 4.2). **Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις** Το Enstilar περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας Β1 και πρέπει να αποφευχθεί η σύγχρονη θεραπεία με άλλα στεροειδή στην ίδια περιοχή θεραπείας. Το δέρμα του προσώπου και των γεννητικών οργάνων είναι πολύ ευαίσθητο στα κορτικοστεροειδή. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιοχές. Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή σχετικά με τη σωστή χρήση του προϊόντος για να απορριφτεί την εφαρμογή και την κατά λάθος μεταφορά στο πρόσωπο, το στόμα και τα μάτια. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά από κάθε εφαρμογή για να αποφευχθεί η κατά λάθος μεταφορά σε αυτές τις περιοχές. **Συνυπαρχές λοιμώξεις του δέρματος** Εάν οι βλάβες υποστούν δευτερογενή λοίμωξη, θα πρέπει να υποβληθούν σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Ωστόσο, εάν επιδεινωθεί η λοίμωξη, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.3). **Διακοπή της θεραπείας** Κατά τη διάρκεια της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος rebound αντιδράσεων όταν διακοπεί η αγωγή. Γι' αυτό το λόγο η ιατρική επίβλεψη θα πρέπει να συνεχίζεται για μία χρονική περίοδο μετά το πέρας της αγωγής. **Μακροχρόνια χρήση** Μακροχρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών. (βλ. παράγραφο 4.8). **Μη τεκμηριωμένη χρήση** Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Enstilar στη σταγονοειδή ψωρίαση. **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα έκδοχα** Το Enstilar περιέχει βουτυλιωμένο υδροξυλοουέينو (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής), ή ερεθισμό των οφθαλμών και των βλεννογόνων. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με Enstilar. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Enstilar σε έγκυες γυναίκες. Όταν χορηγείται από το στόμα στα ζώα, μελέτες καλιποτριόλης δεν κατέδειξαν τερατογόνες δράσεις, αν και κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε ζώα με γλυκοκορτικοειδή κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), αλλά ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών (λειτουργίες από 300 εκβάσεις κύησης) δεν έχουν αποκαλύψει συγγενείς ανωμαλίες σε βρέφη που γεννήθηκαν από γυναίκες οι οποίες, κατά την κύηση υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Συνεπώς, κατά την κύηση, το Enstilar πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο. **Θηλασμός** Η βηταμεθαζόν περνά στο μητρικό γάλα, αλλά, σε θεραπευτικές δόσεις, ο κίνδυνος για ανεπιθύμητη ενέργεια στο βρέφος είναι πολύ μικρός. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της καλιποτριόλης στο μητρικό γάλα. Το Enstilar πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε γυναίκες που θηλάζουν. Πρέπει να δοθεί οδηγία στην ασθενή να μη χρησιμοποιεί το Enstilar στο στήθος όταν θηλάξει. **Γονιμότητα** Μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος δόσεις καλιποτριόλης ή διπροπιονικής βηταμεθαζόνης κατέδειξαν ότι δεν υπάρχει βλάβη της ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας. (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Enstilar δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Ο υπολογισμός της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε ανάλυση συγκεντρωμένων δεδομένων από κλινικές μελέτες. Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται κατά MedDRA Κατηγορία Σύστημα Οργάνου Κόσμου (SOC) και οι μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ξεκινώντας με τις πιο συχνά αναφερόμενες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Πολύ συχνές $\geq 1/10$ Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/100$ Οχι συχνές $\geq 1/1.000$ Επίντες $< 1/10.000$ Επίντες $< 1/10.000$ Πολύ σπάνες $< 1/10.000$

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Οχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Θυλακίτις
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Οχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Οχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υπερασβεστιαιμία*
Οφθαλμικές διαταραχές	
Μη γνωστές	Όραση, θολή **
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Οχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υποχρωματισμός του δέρματος
Μη γνωστές	Μεταβολές στο χρώμα των μαλλιών***
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Οχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Rebound αντίδραση Κνησμός στο σημείο εφαρμογής Ερεθισμός στο σημείο εφαρμογής Πόνος στο σημείο εφαρμογής****

*Έχει παρατηρηθεί ήπια υπερασβεστιαιμία. **Βλέπε παράγραφο 4.4. ***Έχει αναφερθεί για προϊόντα συνδυασμού καλιποτριόλης και βηταμεθαζόνης παροδικός αποχρωματισμός των μαλλιών στο σημείο εφαρμογής του τριχότυπου της κεφαλής, σε κτρινωπό χρώμα στα λευκά ή γκριζα μαλλιά. ****Το αίσθημα καύσου στο σημείο εφαρμογής συμπεριλαμβάνεται στον πόνο στο σημείο εφαρμογής.

Παιδιατρικός πληθυσμός Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του προφίλ ασφαλείας του πληθυσμού ενηλίκων σε σχέση με εκείνο των εφήβων. Συνολικά 106 έφηβοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε μία ανοικτή κλινική δοκιμή. Βλέπε παράγραφο 5.1 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτή τη δοκιμή. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρείται ότι σχετίζονται με τις φαρμακολογικές κατηγορίες της καλιποτριόλης και βηταμεθαζόνης αντίστοιχα: **Καλιποτριόλη** Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής, κνησμό, δερματικό ερεθισμό, αίσθημα καύσου και κυνισμό, ξηρό δέρμα, ερυθρή, εξάνθημα, δερματίτιδα, επιδείνωση της ψωρίασης, φωτοευαισθησία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων αγγειοοίδηματος και οίδηματος του προσώπου. Μετά από τοπική χρήση πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστούν συστηματικές δράσεις που προκαλούν υπερασβεστιαιμία ή υπερασβετιουρία (βλέπε παράγραφο 4.4). **Βηταμεθαζόν (ως διπροπιονική)** Μετά από τοπική χρήση μπορεί να εμφανιστούν τοπικές αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης εφαρμογής, συμπεριλαμβανομένων ατροφία του δέρματος, τελαγγεικτασία, ραβδώσεις, θυλακίτις, υπερτριχία, περιστασιακή δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, αποχρωματισμός και κολοειδής κέγχυρα. Κατά τη διάρκεια της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φυλκταιώδους ψωρίασης. Σε ενήλικες είναι σπάνιες οι συστηματικές αντιδράσεις που οφείλονται σε τοπική χρήση κορτικοστεροειδών, ωστόσο, μπορεί να είναι σοβαρές. Μπορεί να εμφανιστούν καταστολή του φύλου των επινεφριδίων, καταρράκτης, λοιμώξεις, διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη και αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Συστηματικές αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά, όταν εφαρμοσθεί με κλειστή περίδωση (πλαστικό, δερματικές πτυχές), όταν εφαρμοσθεί σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος, και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συσκευή παρακολούθησης της σχέσης σφάλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: +30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> Για Κύπρο απευθείας στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, Λευκωσία, Τηλ: +357 22 608607, Φαξ: + 357 22 608669, Ιστοτόπος: <http://www.soc.gov.cy/psys> **4.9 Υπερδοσολογία** Χρήση άνω της συνιστώμενης δόσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ασβεστίου στο ορό, η οποία υποχωρεί όταν διακοπεί η θεραπεία. Τα συμπτώματα της υπερασβεστιαιμίας περιλαμβάνουν πλοουρία, δυσκοιλιότητα, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση και κόπωση. Υπερβολικά παρατεταμένη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών μπορεί να καταστείλει τις λειτουργίες του άξονα υπόφυση- επινεφριδίων η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Συμπτωματική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται. Σε περιπτώσεις χρόνιας τοξικότητας η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακοπεί βαθμιαία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** **Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιψωριασικά. Άλλα αντιψωριασικά για τοπική χρήση, Καλιποτριόλη, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: D05AX52. **Μηχανισμός δράσης:** Ο αφέρος Enstilar συνδυάζει τις φαρμακολογικές επιδράσεις της ένυδρης καλιποτριόλης ως συνθετικό ανάλογο της βιταμίνης D3 και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ως συνθετικό κορτικοστεροειδές. Στην ψωρίαση, η βιταμίνη D και τα ανάλογά της δρουν κυρίως αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του κερατινοκυττάρου και επίσης τη διαφοροποίηση του κερατινοκυττάρου. Ο υποκείμενος αντιπολλαπλασιαστικός μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D στα κερατινοκύτταρα ενέχει την επαγωγή του αναπτυξιακού αεζιτικού παράγοντα μετατρέποντας τον αεζιτικό παράγοντα β και τους αναστολέτες των κυκλοεστραμίνων κινάσων, με επακόλουθη διακοπή της ανάπτυξης στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου μαζί με πτυκτική ρύθμιση των δύο παραγόντων πολλαπλασιασμού: του early growth response-1 και της polo-like kinase-2. Επιπροσθέτως η βιταμίνη D έχει ανοσορρυθμιστική επίδραση, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των Th17/T17k κυττάρων ενώ προκαλεί μία Th2/Treg απόκριση. Στην ψωρίαση, τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα της προφλεγμονώδεις κυττοκίνες και χημειοκίνες, αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Σε μοριακό επίπεδο, τα κορτικοστεροειδή δρουν μέσω του ενδοκυτταρικού γλυκοκορτικοειδούς υποδοχέα και η αντιφλεγμονώδης λειτουργία οφείλεται στη διακατοστολή (transrepression) των προφλεγμονωδών παραγόντων μεταγραφής, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κβ, η ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1 και ο ρυθμιστικός παράγοντας υπερφροσίνης-3. Σε συνδυασμό, η μονοϋδρική καλιποτριόλη και η διπροπιονική βηταμεθαζόν παράγουν μεγαλύτερες αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις από ό,τι η καθεμία ουσία ξεχωριστά. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** **Βραχυπρόθεσμα δεδομένα** Σε συνήθεις μέγιστες χορήγησης, σε ασθενείς με εκταμημένη ψωρίαση στο σώμα και το τριχότυπο της κεφαλής που έλαβαν θεραπεία για έως και 4 εβδομάδες, η απόκριση των επινεφριδίων στην ACTH προοριδιορίστηκε με την μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης του ορού. Κανείς από τους 35 ασθενείς δεν είχε κατασταλμένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό 30 ή 60 λεπτά μετά τη δοκιμασία διέγερσης με ACTH. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι για το Enstilar ο κίνδυνος επινεφριδικής καταστολής είναι χαμηλός όταν εφαρμόζεται σε εκταμημένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες. Παρομοίως, δεν υπήρξε ένδειξη παθολογικού μεταβολισμού του ασβεστίου μετά την εφαρμογή του Enstilar σε εκταμημένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες. **Μακροχρόνια δεδομένα** Η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην πρόκληση της ACTH αξιολογήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που περιλάμβανε τουλάχιστον το 10% της επιφάνειας του σώματος. Οι ασθενείς τυχοεισπονήθηκαν ώστε να λάβουν είτε Enstilar είτε αφέρο χωρίς δραστική ουσία δύο φορές την εβδομάδα για έως 52 εβδομάδες (μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης). Τα άτομα που παρουσίασαν υποτροπή έλαβαν θεραπεία με Enstilar μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες, μετά συνεχίσαν με τυχοεισπονημένη θεραπεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν σύμφωνα με υψηλό κίνδυνο επινεφριδικής καταστολής σε άτομα με εκταμημένη ψωρίαση (BSA 10-30%) που χρησιμοποιούν το Enstilar δύο φορές την εβδομάδα και όπως περιγράφεται για έως 52 εβδομάδες. Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό του ασβεστίου σε αυτή τη μελέτη. **Κλινική αποτελεσματικότητα: Βραχυπρόθεσμα δεδομένα** Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του Enstilar μία φορά την ημέρα διερευνήθηκε σε τρεις τυχοεισπονημένες, διπλά τυφλές ή τυφλοποιημένες για τους ερευνητές κλινικές μελέτες διάρκειας 4 εβδομάδων, στις οποίες εισήχθησαν περισσότεροι από 1.100 ασθενείς με ψωρίαση στο σώμα (επίσης στο τριχότυπο της κεφαλής στη Μελέτη 2) με νόσο τουλάχιστον ήπιος βαρύτητας σύμφωνα με τη Συνολική Αξιολόγηση του Γιατρού (PGA) για τη βαρύτητα της νόσου, η οποία είτε προσβάλλει τουλάχιστον το 2% του εμβαδού επιφάνειας σώματος (BSA), καθώς και με τροποποιημένο (m-PASI) τουλάχιστον 2. Η συνολική αξιολόγηση του γιατρού γίνεται χρησιμοποιώντας ένα κλίμακα 5 βαθμών (πλήρης κάθαρση, μερική κάθαρση, ήπια, μέτρια, και σοβαρή) με βάση τη μέση ψωριασική βλάβη. Το κύριο τελικό σημείο ήταν οι ασθενείς με «θεραπευτική επιτυχία» (πλήρης ή «μερική κάθαρση» για ασθενείς με τουλάχιστον μέτρια βαρύτητα νόσο κατά την έναρξη της μελέτης «κάθαρση» για ασθενείς με ήπιος βαρύτητας νόσο κατά την έναρξη της μελέτης) σύμφωνα με την PGA στην Εβδομάδα 4.

Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο στην έναρξη

	Μελέτη 1 (N=426)	Μελέτη 2 (N=302)	Μελέτη 3 (N=376)	
Βαρύτητα της νόσου στην έναρξη (PGA):	Ήπια	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
	Μέτρια	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Σοβαρή	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)	
Μέσο BSA (εύρος)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)	
Μέσος m-PASI (εύρος)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)	

Ποσοστό ασθενών με «θεραπευτική επιτυχία» σύμφωνα με την PGA στο σώμα στην Εβδομάδα 4

	Enstilar	Αφρός χωρίς δραστική ουσία	BDP σε αφρό	Καλιποτριόλη σε αφρό	Donobet Αλοιφή	Άλοιφή χωρίς δραστική ουσία
Μελέτη 1	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
Μελέτη 2	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
Μελέτη 3	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Τα αποτελέσματα για το κύριο τελικό σημείο 'θεραπευτική επιτυχία' (PGA) του σώματος στην Εβδομάδα 4 κατέδειξαν ότι το Enstilar είναι στατιστικά σημαντικά περισσότερο αποτελεσματικό από όλους τους συμπεριλαμβανόμενους συγκριτικούς παράγοντες, ενώ απαντήσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις κατηγορίες βαρύτητας της νόσου την έναρξη της μελέτης. Στη Μελέτη 2, η επίδραση του Enstilar στη ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής διερευνήθηκε στη βάση του ποσοστού ασθενών με 'θεραπευτική επιτυχία' σύμφωνα με την PGA στο τριχωτό της κεφαλής στην Εβδομάδα 4.

Ποσοστό ασθενών με «θεραπευτική επιτυχία» σύμφωνα με την PGA στο τριχωτό της κεφαλής στην Εβδομάδα 4

	Enstilar	BDP σε αφρό	Καλιποτριόλη σε αφρό
Μελέτη 2	(N=100) 53,0%	(N=101) 47,5%	(N=101) 35,6%

Το Enstilar ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με την καλιποτριόλη, ενώ επίσης σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό θεραπευτικής επιτυχίας σε σύγκριση με την BDP αλλά η σύγκριση αυτή δεν έφθασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Η επίδραση του Enstilar στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) που κυμαινάν από 0 mm (απουσία κνησμού / καθόλου απώλεια ύπνου) έως 100 mm (ο χειρότερος κνησμός που μπορείτε να φανταστείτε / η χειρότερη δυνατή απώλεια ύπνου). Στατιστικά σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών στην ομάδα του Enstilar σε σύγκριση με την ομάδα του αφρού χωρίς δραστική ουσία πέτυχαν μείωση κατά 70% στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου από την Ημέρα 3 και καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας. Η επίδραση του Enstilar στην ποιότητα ζωής διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση του γενικού ερωτηματολογίου EQ-5D-5L και του ειδικού δερματολογικού ερωτηματολογίου DLQI. Στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής υπέρ του Enstilar καταδείχθηκε για το DLQI από την Εβδομάδα 1 και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και για το EQ-5D-5L στην Εβδομάδα 4. Μακροχρόνια δεδομένα Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enstilar διερευνήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη από αφρό χωρίς δραστική ουσία μελέτη (Μελέτη Τέσσερα). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά ημερησίως σε ανοιχτή επισήμανση Enstilar για 4 εβδομάδες και οι ανταποκρινόμενοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Enstilar (μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης) ή αφρό χωρίς δραστική ουσία δύο φορές την εβδομάδα για έως 52 εβδομάδες. Τα άτομα και στα δύο σκέλη της θεραπείας που παρουσίασαν υποτροπή έλαβαν θεραπεία με Enstilar μια φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες, και αυτοί που ανταποκρίθηκαν συνεχίσαν μετά την τυχαιοποιημένη θεραπεία.

Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο στην έναρξη (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς)

	Μελέτη 4 (N=545)
Βαρύτητα της νόσου στην έναρξη (PGA):	
Ήπια	58 (10,6%)
Μέτρια	447 (82,0%)
Σοβαρή	40 (7,3%)
Μέσος BSA (εύρος)	8,3 (1,0-38,0)
Μέσος m-PASI (εύρος)	7,5 (2,0-28,0)

Ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με Enstilar είχαν περισσότερο χρόνο έως την πρώτη υποτροπή, μεγαλύτερη αναλογία ημερών σε ύφεση κατά τη διάρκεια της μελέτης, και λιγότερες υποτροπές σε σύγκριση με τους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν τον αφρό χωρίς δραστική ουσία. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει μία επισκόπηση της επίδρασης της υποτροπής σε αυτή τη μελέτη.

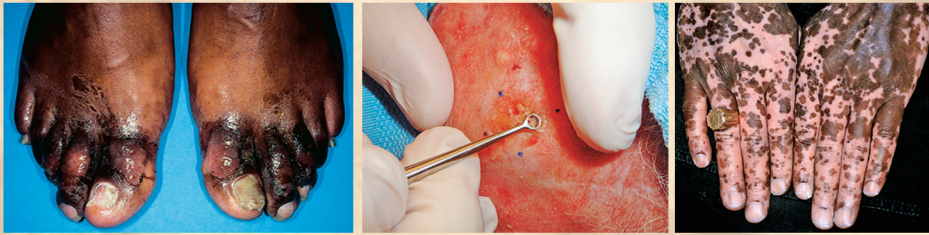
Περιλήψη της αποτελεσματικότητας της έως 52 εβδομάδων μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης (Μελέτη Τέσσερα)

Τελικό σημείο	Παρατηρήθέντα δεδομένα στη μελέτη		Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης (N=521)*	
	Μακροχρόνια συντήρηση + Θεραπεία υποτροπής (N=256)	Αφρός χωρίς δραστική ουσία + θεραπεία υποτροπών (N=265)	Εκτιμήσεις [95% CI]	Τιμή p
Κύριο: Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή	Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή = 56 ημέρες	Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή = 30 ημέρες	HR=0,57 [0,47, 0,69] (Μείωση 43% [31%, 53%])	p<0,001
Δευτερεύον: Αναλογία ημερών σε ύφεση	Μέση αναλογία ημερών=69,3%	Μέση αναλογία ημερών =56,6%	DP=11% [8%, 14%] (Αύξηση 41 [29, 53] ημερών)	p<0,001
Δευτερεύον: Αριθμός υποτροπών	Μέσος αριθμός υποτροπών=2,0	Μέσος αριθμός υποτροπών =3,0	RR=0,54 [0,46, 0,63] (Μείωση 46% [37%, 54%])	p<0,001

*Στατιστική ανάλυση που συγκρίνει τη μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης + θεραπεία υποτροπών με αφρό χωρίς δραστική ουσία + θεραπεία υποτροπών. CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, DP: Διαφορά στην αναλογία των ημερών ανά έτος, HR: Αναλογία κινδύνου, N: αριθμός ατόμων στην ομάδα πλήρους ανάλυσης, RR: Λόγος συχνοτήτων. Παιδιατρικός πληθυσμός

Επίδρασεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου διερευνήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη ανοικτή δοκιμή 4 εβδομάδων σε 106 εφήβους ηλικίας 12-17 ετών με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και του σώματος. Οι ασθενείς χρησιμοποίησαν έως και 105 γραμμάρια Enstilar ανά εβδομάδα. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερραββεσταϊμίας και κλινικά σχετικές αλλαγές ασβεστίου στα ούρα. Η ανταπόκριση των επιπεφριδίων στην πρόκληση της ACTH μετρήθηκε σε ένα υποσύνολο 33 ατόμων με εκτεταμένη κατά πλάκας κοινή ψωρίαση που περιελάμβανε τουλάχιστον το 20% του τριχωτού της κεφαλής και το 10% της επιφάνειας του σώματος. Μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων με Enstilar, 2 ασθενείς είχαν επίπεδο κορτιζόλης ≤18 mcg/dL σε 30 λεπτά μετά την πρόκληση της ACTH, αλλά είχαν φυσιολογική ανταπόκριση στα 60 λεπτά. Ένας τρίτος ασθενής είχε ελαχίστη ανταπόκριση κορτιζόλης στη δοκιμασία πρόκλησης της ACTH κατά την έναρξη, με αποτέλεσμα να μην έχουν αποτελέσματα μετά τη θεραπεία. Καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν είχε κλινικές εκδηλώσεις. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Μετά από συστηματική έκθεση, και τα δύο δραστικά συστατικά – καλιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη – μεταβολίζονται ταχύτατα και εκτεταμένα. Η κύρια οδός απέκκρισης της καλιποτριόλης είναι μέσω των κοπράνων (αρουραίοις και χοριδία) και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης είναι μέσω των ούρων (αρουραίοις και ποττία). Στους αρουραίους, μελέτες κατανομής ιστών με ραδιοσημασμένη καλιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη, έδειξαν ότι οι νεφροί και το ήπαρ είχαν το υψηλότερο επίπεδο ραδιενέργειας. Η έκταση της διαδερμικής απορρόφησης των δύο δραστικών συστατικών μετά από τοπική εφαρμογή του Enstilar προσδιορίστηκε στη μελέτη στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επιπεφριδίων (HPA) σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 5.1). Τα επίπεδα της καλιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν κάτω του ελάχιστου ορίου ποσοτικής μέτρησης στα περισσότερα δείγματα από 35 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες για εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Η καλιποτριόλη ήταν ποσοτικά ανιχνεύσιμη σε κάποιο χρονικό σημείο σε 1 ασθενή, η διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε 5 ασθενείς, ενώ μεταβολίτες της καλιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν ανιχνεύσιμοι σε 3 και 27 ασθενείς, αντίστοιχα. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για τη ασφάλεια** Μελέτες με κορτικοστεροειδή σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (υπεριώσχησια, σκελετικές δυσπλασίες). Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με μακροχρόνια από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών σε αρουραίους, ανιχνεύθηκαν παρατεταμένη κύηση και παρατεταμένη και δύσκολη τοκετός. Επιπλέον παρατηρήθηκαν μείωση στην επίβιωση των νεογνών, στο βάρος σώματος και στην αύξηση σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε διαταραχή της γονιμότητας. Η συσχέτιση για τους ανθρώπους είναι άγνωστη. Η καλιποτριόλη έδειξε μητρική και εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια κατά την από του στόματος χορήγηση σε δόσεις 54 mg/kg/ημέρα και 12 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι εμβρυϊκές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν παράλληλα με μητρική τοξικότητα περιλάμβαναν σημεία ενδοεκτικά σκελετικής ανωριμότητας (ατελής οστεοποίηση των ηβικών οστών και των φαλάγγων των εμπρόσθιων άκρων, καθώς και διογκωμένες κρανιακές πηγές) και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερφίθμων πλευρών. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυπτον ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογένεσης του δέρματος με καλιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε ποντίκια και από του στόματος μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξαν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο. Σε μελέτη τοπικής ανοχής σε χοριδία, το Enstilar προκάλεσε ήπιο έως μέτριο δερματικό ερεθισμό. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Υγρή παραφίνη Πολυοξυαιθυλενοαρυλικός αθέρας All-rac-α-τοκοφερόλη Παραφίνη λευκή μαλακή Βουτυλδρωτυλολουεϊνο (E321) Βουτάνιο διμεθυλαθέρας **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια. Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Προσοχή: Εξαιρετικά εύφλεκτο αερόλυμα. Περιέχει υπό πίεση: Μπορεί να εκραγεί εάν θερμανθεί. Προστατέψτε από το ηλιακό φως. Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες που υπερβαίνουν τους 50°C. Μην τριπάζετε ή καίτε, ακόμη και μετά τη χρήση. Μην ψεκάζετε σε ανοιχτή φλόγα ή σε άλλη πηγή ανάφλεξης. Φυλάσσετε μακριά από σπινθήρες, ανοιχτές φλόγες και άλλες πηγές ανάφλεξης. Μην καπνίζετε. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτιού** Φιάλη από αλουμίνιο με εσωτερικό βερνίκι πολυαμιδίου-ιμιδίου, εφοδιασμένη με συνεχή βαλβίδα και ενεργοποιητή. Η φιάλη περιέχει 60 γραμμάρια αφρού, μη συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας προωθητικών αερίων. Μεγέθη συσκευασιών: 60 g και 2 x 60 g Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** LEO Pharma A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Δανία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για Ελλάδα: 55147/16-06-2021, Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για Κύπρο: 022545 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ελλάδα: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25-10-2016, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16-06-2021 Κύπρος: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22-05-2017, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13/04/2021 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Ελλάδα: Ιούλιος 2021, Κύπρος: Απρίλιος 2021. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.eof.gr> Φαρμακευτικές Υπηρεσίες: www.moh.gov.cy/phs

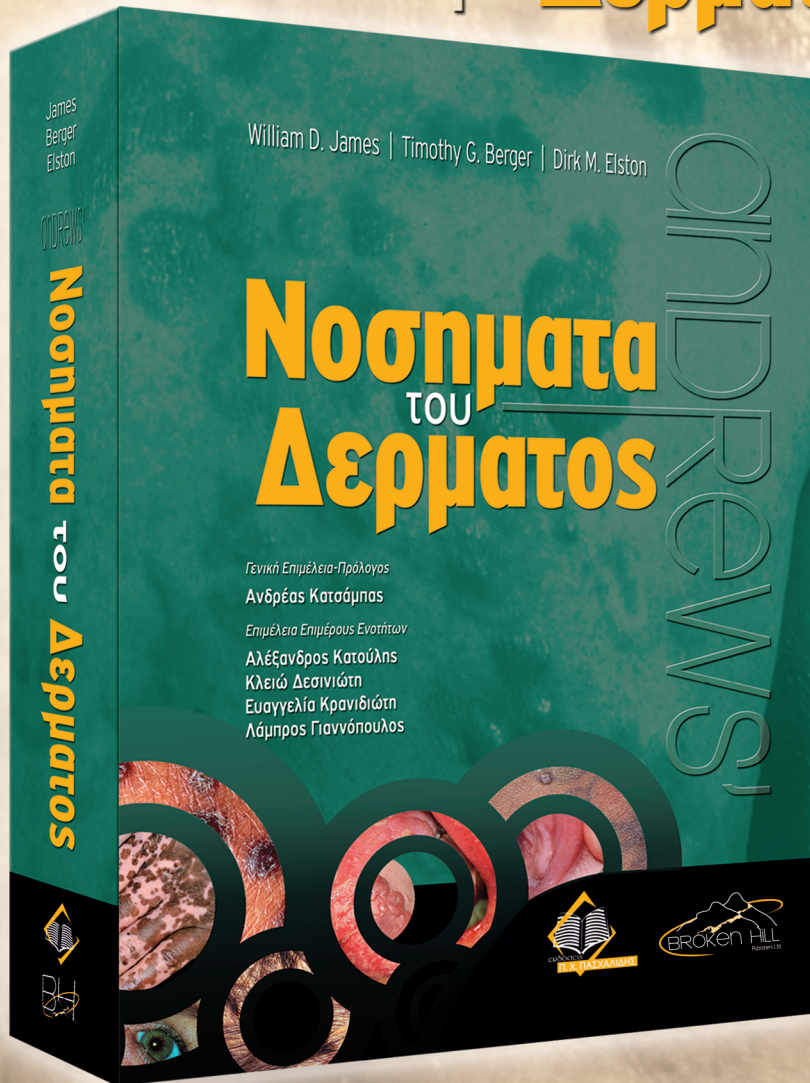
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε: **ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**



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 €

ΠΕΡΙΧΟΜΕΝΑ

- 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 Βλεννινώσεις
- κεφ. 10 Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα, Ψωρίαση, Επίμονα Παλαμποελημάτια Εξανθήματα, Φλυκταινώδης Δερματίτιδα και Ερυθροδερμία
- κεφ. 11 Ροδόχρους Πιτυρίδαση, Ερυθρά Ιόνθιος Πιτυρίδαση 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 Μυκοβακτηριδιακές 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 Συνήθειες
- 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 Κύστεις
- κεφ. 30 Μελανοκυτταρικοί Σπίλοι και Νεοπλάσματα
- κεφ. 31 Νοσήματα Μονοκύτταρω/Μακροφάγων
- κεφ. 32 Δερματική Λεμφοειδής Υπερπλασία, Δερματικό Λέμφωμα από Τ 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



Εντοπισμένο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές: Μια διαγνωστική πρόκληση

Ζαχαροπούλου Αικ.
Σγόντζου Θ.
Ζουριδάκη Ε.

Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων "Ανδρέας Σηγγρός"

Περίληψη

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (ΠΠ) αποτελεί ένα συχνό νόσημα καθ' ημέρα κλινική πράξη. Η εντοπισμένη του μορφή παρατηρείται στο 5–30% των ασθενών με ΠΠ και μπορεί να σχετίζεται με τραύμα ή εφαρμογή τοπικής θεραπείας. Παρουσιάζουμε τις περιπτώσεις δύο ασθενών με εντοπισμένο ΠΠ στο τριχωτό της κεφαλής που εμφάνισαν διαγνωστική δυσκολία. Στο πρώτο περιστατικό η διάγνωση καθυστέρησε διότι η συμπτωματολογία και η κλινική εικόνα δεν ήταν τυπική και επικαλύφθηκε από τη συμπτωματολογία άλλου συνυπάρχοντος νοσήματος, του οποίου και η κλινική εικόνα επικράτησε. Στο δεύτερο περιστατικό τέθηκε αρχικά εσφαλμένη διάγνωση εξαιτίας της ομοιότητας των διαβρώσεων του τριχωτού της κεφαλής με τις βλάβες που προκαλούνται κατά τη κρυοχειρουργική θεραπεία. Ο ασθενής είχε υποβληθεί σε μια τέτοια θεραπεία για την αντιμετώπιση ακτινικών υπερκερατώσεων του τριχωτού της κεφαλής. Και στις δυο περιπτώσεις ο άμεσος ανοσοφθορισμός, παρ' ότι αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς στη διάγνωση του ΠΠ, δεν συνεισέφερε διαγνωστικά. Επομένως, η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με εντοπισμένο ΠΠ είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

Localized Bullous Pemphigoid: A Diagnostic Challenge Zacharopoulou C., Sgontzou Th., Zouridaki E.

Summary

Bullous pemphigoid (BP) is a common disease in everyday clinical practice. Localized bullous pemphigoid is observed in 5–30% of BP patients and may be related to injury or to the application of local treatment, eg. cryosurgery. We present the cases of two patients with localized BP on the scalp with diagnostic difficulty. In the first case, the diagnosis was delayed because the symptomatology and the clinical picture were not typical and it was covered by the symptomatology of another coexisting disease, whose clinical picture also prevailed. The second case was initially misdiagnosed due to the similarity of scalp erosions to lesions caused by cryosurgery. The patient had undergone such treatment for multiple actinic hyperkeratoses of the scalp. Direct immunofluorescence is the gold standard in the diagnosis of BP, but in both cases it did not contribute to the diagnosis. Therefore, the diagnostic approach to patients with localized BP is particularly difficult.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Εντοπισμένο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, ανοσοφθορισμός (άμεσος-έμμεσος)

KEY WORDS • Localized bullous pemphigoid, immunofluorescence (direct - indirect)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (ΠΠ) είναι το πιο συχνό αυτοάνοσο πομφολυγώδες νόσημα του

δέρματος και των βλεννογόνων, το οποίο χαρακτηρίζεται κλινικά μεν από την παρουσία τεταμένων πομφολύγων επί ερυθηματωδών κνιδωτικών πλακών ή επί υγιούς δέρματος που καταλείπουν διαβρώσεις

όταν ραγούν, ιστολογικά δε από την παρουσία υποεπιδερμίδης πομφόλυγας με ανέπαφη την επιδερμίδα. Προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένα άτομα, με μέσο όρο ηλικίας περίπου τα 65 έτη. Υπάρχουν αναφορές της νόσου και σε νεότερα άτομα, ακόμη και σε παιδιά. Δεν έχουν καταγραφεί διαφορές της επίπτωσης ανάμεσα στα δύο φύλα.¹⁻⁷ Φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση με το ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων (HLA), γεγονός που υποδηλώνει γενετική προδιάθεση στην εκδήλωση της νόσου.²¹ Στους ασθενείς με ΠΠ, αυτοαντισώματα της τάξης IgG προκαλούν το σχηματισμό υποεπιδερμικών πομφόλυγων καθώς αντιδρούν με πρωτεΐνες μοριακού βάρους 180-kDa (BP180) ή 230-kDa (BP230), που αποτελούν στοιχεία των ημιδεσμοσωμάτων στη βασική μεμβράνη ζώνη της επιδερμίδας. Η λήψη φαρμάκου, ένας τραυματισμός ή μια λοίμωξη του δέρματος μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση του ΠΠ.^{9,10,12-15} Ως εντοπισμένο ορίζεται το ΠΠ που χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλαβών σε μια μόνο περιοχή του σώματος. Η εντοπισμένη του μορφή παρατηρείται στο 5–30% των ασθενών με ΠΠ και μπορεί να σχετίζεται με τραύμα ή εφαρμογή τοπικής θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν λίγες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικές την εκδήλωση εντοπισμένου ΠΠ. Παρουσιάζονται οι περιπτώσεις δύο ασθενών με εντοπισμένο ΠΠ στο τριχωτό της κεφαλής που εμφάνισαν διαγνωστική δυσκολία.⁹⁻¹⁰

1^ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Άνδρας ασθενής 56 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, προσήλθε λόγω εμφάνισης από 7μήνου διαβρωτικής βλάβης στο τριχωτό της κεφαλής.

Η φυσική εξέταση αποκάλυψε μια σαφώς αφοριζόμενη, κατά τόπους εφελκιδοποιημένη, ερυθματώδη,

κνησμώδη πλάκα διαστάσεων 7X8cm περίπου στη βρεγματική περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (Εικόνες 1, 2). Ο ασθενής προσκόμισε ιστολογική εξέταση με κύριο εύρημα την ύπαρξη υποεπιδερμίδης πομφόλυγας. Ωστόσο, λόγω ασυμβατότητας της κλινικής εικόνας με Π.Π. πραγματοποιήθηκαν: άμεσος ανοσοφθορισμός, άμεση μικροσκοπήση σε λέπια και καλλιέργεια δείγματος τρίχας για μύκητες. Ο συνήθης αιματολογικός και βιοχημικός εργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξε παθολογικό εύρημα και ο ορολογικός έλεγχος για HIV ήταν αρνητικός. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός ήταν αρνητικός. Στην άμεση μικροσκοπήση παρατηρήθηκαν σπόρια μικρού μεγέθους και στην καλλιέργεια δείγματος τρίχας απομονώθηκε ο παθογόνος μύκητας *Microsporum canis*.

Στον ασθενή αρχικά χορηγήθηκε ιτρακοναζόλη per os και συστάθηκε τοπική περιποίηση της πλάκας με εφαρμογή αντισηπτικής αγωγής για 1 μήνα περίπου. Εξαιτίας της μη κλινικής ανταπόκρισης, η αγωγή τροποποιήθηκε και εδόθη γκριζεοφουλβίνη 20mg/kg βάρους σώματος per os και τοπική αγωγή με κρέμα φεντικοναζόλης για σχεδόν 12 μήνες. Παρά την εργαστηριακή ίαση (3 αρνητικές καλλιέργειες), το ερύθημα στο τριχωτό της κεφαλής έμεινε σταθερό και νέες βλάβες συνέχισαν να εκθύνονται (Εικόνες 3, 4). Έτσι, μετά από επανεκτίμηση εξαρχής όλων των δεδομένων, πραγματοποιήθηκαν έμμεσος ανοσοφθορισμός και ELISA για την ανίχνευση κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του BP180 και του BP230. Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός ήταν αρνητικός και η ELISA ανέδειξε BP180-NΨ16A-4X:1,89 (θετικό) και BP230-CF:0,33 (αρνητικό). Σύμφωνα με τα τελευταία αποτελέσματα συγχρηγήθηκε αρχικά πρεδνιζολόνη 25mg ημερησίως και μόλις ο ασθενής ανταποκρίθηκε κλινικά, έγινε διακοπή της γκριζεοφουλβίνης και εν συνεχεία σταδιακή μείωση της πρεδνιζολόνης. Σημειώθηκε πλήρης ίαση και μετά



Εικόνες 1, 2 – Ερυθματώδης πλάκα πριν την έναρξη της θεραπείας.



Εικόνα 3 – Έκθυση νέων διαβρωτικών πλακών μετά την έναρξη της θεραπείας.



Εικόνα 4 – Εμμένων ερύθημα τριχωτού κεφαλής.

από 6 μήνες δεν έχει παρατηρηθεί καμία υποτροπή της νόσου.

2^ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Άνδρας ασθενής 88 ετών προσήλθε με ιστορικό ακινικών υπερκερατώσεων για την αντιμετώπιση των οποίων είχε υποβληθεί πρόσφατα σε κρυοχειρουργική θεραπεία.

Η φυσική εξέταση αποκάλυψε διαβρώσεις στο τριχωτό της κεφαλής που συσχετίζονταν χρονικά με την προηγηθείσα κρυοθεραπεία (Εικόνα 5). Διενεργήθηκε καλλιέργεια εξιδρώματος από τη βλάβη, η οποία ήταν στείρα και αρχικά συνεστήθη εφαρμογή τοπικής επουλωτικής θεραπείας. Κατά τη μηνιαία

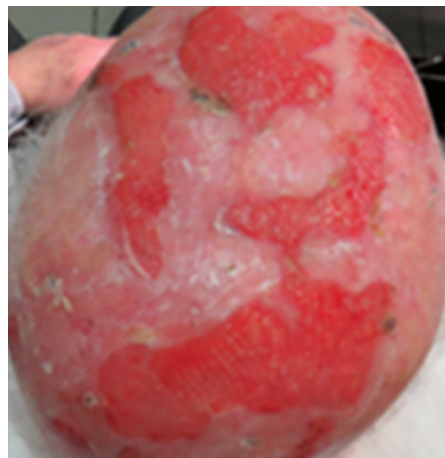
επανεξέταση δε σημειώθηκε κλινική βελτίωση· αντιθέτως ο ιστός ήταν πιο υπερτροφικός, ελήφθη εκ νέου καλλιέργεια δείγματος από τη βλάβη και χορηγήθηκε εμπειρική θεραπεία με δοξουκυκλίνη 100mg X2 για 10 ημέρες και τοπική περιποίηση με σκεύασμα αργυρούχου σουλφαδιαζίνης (Εικόνα 6). Λόγω



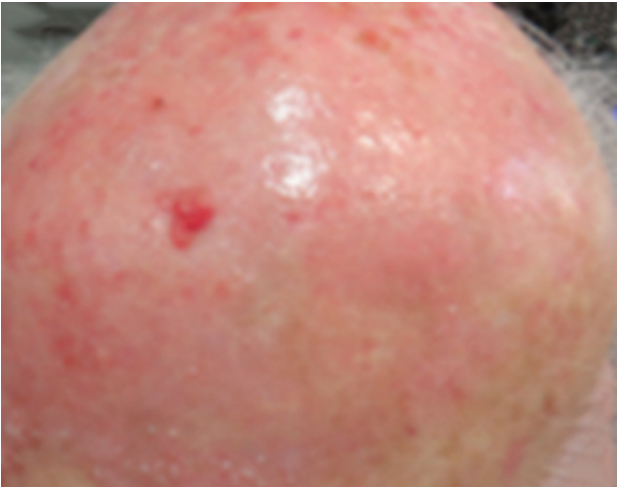
Εικόνα 5 – Πριν την έναρξη της θεραπείας.



Εικόνα 6 – 1ος μήνας μετά την έναρξη της θεραπείας.



Εικόνα 7 – Έκθυση νέων πομφόλυγων.



Εικόνα 8 – Μετά τη διακοπή της θεραπείας.

μη ανταπόκρισης και σύμφωνα με τα αποτελέσματα της τελευταίας καλλιέργειας, χορηγήθηκε νέο σχήμα με κλινδαμυκίνη (300mg x3 για 10 ημέρες) με σαφή βελτίωση. Μετά την πάροδο ενός μήνα παρατηρήθηκε έκθυσση νέων-ακέραιων πομφολύγων στο τριχωτό της κεφαλής (Εικόνα 7) και διενεργήθηκε έμμεσος ανοσοφθορισμός για πομφολυγώδη νοσήματα ενώ ο ασθενής έλαβε εμπειρικά κρέμα προπιονικής κλομπεταζόλης τοπικά. Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός ήταν αρνητικός αλλά εξαιτίας της μεγάλης βελτίωσης του ασθενούς με την προπιονική κλομπεταζόλη, πραγματοποιήθηκε ELISA για την ανίχνευση κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του BP180 και του BP230, η οποία ανέδειξε BP180-NΨ16A-4X:2,35 (θετικό) και BP230-CF:1,37 (θετικό). Λόγω της ανταπόκρισης στην τοπική αγωγή με κορτιζόνη αλλά και της ηλικίας του ασθενή συνεχίστηκε η τοπική θεραπεία για 1 περίπου μήνα. Τρεις μήνες μετά τη διακοπή της, ο ασθενής είναι ελεύθερος νόσου (Εικόνα 8).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ΠΠ είναι μια όχι τόσο κοινή χρόνια, με υφέσεις και εξάρσεις, νόσος αλλά η πιο κοινή αυτοάνοση πομφολυγώδης δερματοπάθεια. Το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων είναι μεγάλο. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα, στα ιστολογικά ευρήματα και επιβεβαιώνεται με τον άμεσο και έμμεσο ανοσοφθορισμό, όπως και με την περισσότερο εξειδικευμένη μέθοδο ELISA.^{10-11,21} Παρ' ότι ο άμεσος ανοσοφθορισμός αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς στη διάγνωση του ΠΠ, στα δύο περιστατικά που περιγράψουμε δε συνεισέφερε διαγνωστικά. Η εντοπι-

σμένη νόσος διαγιγνώσκεται δύσκολα και πολλές φορές εσφαλμένα καθώς μπορεί να συνυπάρχει με άλλη νόσο ή να πυροδοτείται από κάποιο τραυματισμό ή τοπική θεραπεία. Η έγκαιρη και σωστή διάγνωση είναι μείζονος σημασίας τόσο για την ανακούφιση του ασθενούς χορηγώντας του την κατάλληλη θεραπεία όσο και για την πρόληψη μετάπτωσης (δεδομένου της ύπαρξης υψηλού κινδύνου), της εντοπισμένης νόσου σε γενικευμένη.

Πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η αποτροπή εμφάνισης νέων βλαβών, η επούλωση των ήδη υπαρχόντων και ο προσδιορισμός της ελάχιστης αναγκαίας δόσης των φαρμάκων προκειμένου να ελεγχθεί η νόσος. Προς αυτή την κατεύθυνση συνηγορεί και ο υπολογισμός του BULLOUS PEMPHIGOID DISEASE AREA INDEX (BPDAI) score.²⁰ Η αρχική θεραπεία του εντοπισμένου ΠΠ βασίζεται σε εφαρμογή ισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών, όπως τοπικής προπιονικής κλομπεταζόλης 10 g την ημέρα, η οποία εφαρμόζεται μία φορά ημερησίως στην προσβεβλημένη περιοχή. Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι 15 ημέρες μετά από την ύφεση της νόσου ακολουθούμενη από προοδευτική μείωση σε διάστημα 4 μήνων ($4,64 \pm 1,11$). Τοπικά κορτικοστεροειδή δεν θα πρέπει να χορηγούνται μόνο σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο, άλλα σε όλους καθώς φαίνεται ότι βοηθούν σημαντικά σε συνδυασμό με τη συστηματική θεραπεία. Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή αποτελούν την πιο καλά τεκμηριωμένη θεραπεία της νόσου, ιδιαίτερα στις πιο βαριές της μορφές. Οι συνιστώμενες δόσεις πρεδνιζολόνης ξεκινούν από τα 20-70 mg ημερησίως, ανάλογα με τη βαρύτητα της δερματοπάθειας. Ωστόσο όταν η νόσος δεν ελέγχεται ή η απαιτούμενη δόση των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών είναι μεγάλη, συγχορηγούνται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, μυκοφеноλατη).^{8,16-19}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012; 30: 3-16.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381:320-332.
3. Hammers CM, Stanley JR. Recent advances in understanding pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2020; 140: 733-741.
4. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54:26-51.

5. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; **18**:513-528.
6. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, A et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2012; **66**(3):479-85. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.032. Epub 2011 Nov 5. [PubMed](#).
7. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011; **165**(3):593-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10386.x. Epub 2011 Jul 28. [PubMed](#)
8. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, et al. UK Dermatology Clinical Trials Network BLISTER Study Group. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; **389**(10079):1630-8.
9. L. Borradori, N. Van Beek, C. Feliciani, B. Tedbirt, E. Antiga, et al., Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), JEADV, 29 June 2022, [doi:10.1111/jdv.18220](#)
10. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012; **167**:1200-1214.
11. Haeffliger S, Sitaru S, Cazzaniga S *et al*. Diagnostic performance of direct immunofluorescence microscopy studies by biopsy sites in autoimmune subepidermal blistering dermatoses: a prospective study. *Br J Dermatol* 2020; **183**:970-972.
12. Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988; **118**:31-40.
13. Zillikens D, Mascaro JM, Rose PA *et al*. A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997; **109**:679-683.
14. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L *et al*. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008; **128**:415-426.
15. Fairley JA, Bream M, Fullenkamp C, Syrbu S, Chen M, Messingham KN. Missing the target: characterization of bullous pemphigoid patients who are negative using the BP180 enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 2013; **68**:395-403.
16. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P *et al*. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; **129**:49-53.
17. Beissert S, Werfel T, Frieling U *et al*. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007; **143**:1536-1542.
18. Bystryj JC. Comparative effectiveness of azathioprine or mycophenolate mofetil as an adjuvant for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008; **144**:946.
19. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H *et al*. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 2011; **165**:1337-1343.
20. Masmoudi W, Vaillant M, Vassileva S *et al*. International validation of the bullous pemphigoid disease area index severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2021; **184**:1106-1112.
21. Fang H, Shen S, Zheng X, Dang E, Zhang J, Shao S, et al. Association of HLA class I and class II alleles with bullous pemphigoid in Chinese Hans. *J Dermatol Sci*. 2018; **89**(3):258-62.
22. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. 2015; **172**(4):867-77.

Αλληλεγγαφία: E. Ζουριδάκη

Διευθύντρια ΕΣΥ, Νοσοκομείο

Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων, " Ανδρέας Συγγρός"

email: ezouridaki2010@gmail.com

ΑΝΑΠΤΥΧΘΗΚΕ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΥΣ



ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

3 απαραίτητα κεραμίδια φυτικής
προέλευσης όμοια με αυτά του δέρματος



24 ΩΡΗ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ

Τεχνολογία MVE για
σταδιακή απελευθέρωση
των συστατικών

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ



**Αφρίζον ενυδατικό λάδι καθαρισμού
με σκουαλάνιο και τριγλυκερίδια**

**ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ
ΤΗΣ ΥΓΡΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ
ΔΕΝ ΔΙΑΤΑΡΑΣΣΕΙ ΤΟΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ**

**ΕΠΑΝΟΡΘΩΝΕΙ ΤΟΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ
ΕΝΙΣΧΥΕΙ ΤΗΝ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ
ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΣΕ ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Η θέση των αναστολέων της Ιντερλευκίνης 23 (IL-23 inhibitors) στην αντιμετώπιση της κοινής κατά πλάκας ψωρίασης μέτριας-σοβαρής μορφής

Καλαμάτα Μ.
Ρομποτή Ν.
Νικολαΐδου Η.
Στρατηγός Α.

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων, Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός"

Περίληψη

Η κατανόηση της πολυπαραγοντικής παθογένειας της ψωριασικής νόσου έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη βιολογικών παραγόντων που δρουν επιλεκτικά έναντι συγκεκριμένων στόχων του φλεγμονώδους μονοπατιού της ψωρίασης. Μεταξύ αυτών, οι αναστολείς της IL23 έχουν συσχετιστεί στις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με υψηλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφάλειας. Τα δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη είναι ακόμα περιορισμένα.

Στόχος της συγκεκριμένης κλινικής αναδρομικής μελέτης είναι η αξιολόγηση σε βάθος 52 εβδομάδων της αποτελεσματικότητας των αναστολέων IL23 guselkumab και risankizumab σε 175 ενήλικες ασθενείς με μέτρια-σοβαρή κοινή κατά πλάκας ψωρίαση.

Την εβδομάδα θεραπείας 12/16, ο μέσος όρος απόλυτου PASI βελτιώθηκε από 8,0 προ έναρξης θεραπείας σε 1,2 και το 57,8% των ασθενών πέτυχε PASI100. Την ίδια χρονική περίοδο, το ποσοστό ασθενών με απόλυτο PASI ≤ 3 ήταν 89%. Τα ποσοστά πλήρους κάθαρσης διατηρήθηκαν υψηλά καθ' όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων θεραπείας και την 52η εβδομάδα σχεδόν το 70% των ασθενών έφτασε το PASI100.

Η συγκεκριμένη μελέτη καθημερινής κλινικής πράξης επιβεβαιώνει την υψηλή αποτελεσματικότητα των δύο αναστολέων IL23 guselkumab και risankizumab με πάνω από 7 στους 10 ασθενείς να βιώνουν πλήρη ή σχεδόν πλήρη κλινική ύφεση του νοσήματος.

The Role of IL 23 Inhibitors in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Kalamata M., Roboti N., Nikolaidou H., Stratigos A.

Summary

Advanced understanding of psoriasis pathophysiology has led to the development of new biologic agents that target selectively cytokines with a key-role in the inflammatory pathway of psoriatic disease. Among biologic drugs, IL23 inhibitors are associated with an increased efficacy and a good safety profile in randomized controlled trials. Data from real-world practice is still limited.

The aim of this retrospective, real-life clinical study was to evaluate the effectiveness of IL23 inhibitors guselkumab and risankizumab in 175 adult patients with moderate-to-severe skin psoriasis over a period of 52 weeks.

At week 12/16 of treatment, absolute mean PASI was reduced from 8.0 (initial PASI) to 1.2 and 57.8% of the study population reached PASI100. At the same timepoint, 89% achieved absolute PASI ≤ 3 . Clinical disease remission rates were consistently high during the 52-week treatment period and at week 52 almost 70% of the patients had PASI100.

This real-world evidence confirms the high effectiveness of both IL23 inhibitors guselkumab and risankizumab in treating moderate-to-severe skin psoriasis, with more than 7 in 10 patients experiencing clinically clear/almost clear skin.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ • Ψωρίαση, βιολογικός παράγοντας, αναστολείς IL23, δεδομένα καθημερινής κλινικής πράξης

KEY WORDS • Psoriasis, biologic agents, IL23 inhibitors, real world evidence

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωριασική νόσος είναι μια χρόνια, μη μεταδοτική, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης, συστηματική πάθηση με προεξέχουσες δερματικές εκδηλώσεις. Επιδημιολογικά στοιχεία από χώρες του δυτικού κόσμου την κατατάσσουν μέσα στις πιο συχνές δερματοπάθειες, με 2-3% του γενικού πληθυσμού να πάσχει από κάποια μορφή του νοσήματος.

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην αποτελεσματική αντιμετώπιση του συγκεκριμένου νοσήματος με στόχο την πλήρη ή σχεδόν πλήρη ύφεση των βλαβών κλινικά. Ο στόχος αυτός είναι ουσιαστικής σημασίας για διάφορους λόγους. Αρχικά η αποτελεσματική αντιμετώπιση του νοσήματος σχετίζεται άμεσα με τη βελτίωση στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Μάλιστα όσο υψηλότερο είναι το ποσοστό κλινικής «κάθαρσης», τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα το νόσημα να επηρεάζει ελάχιστα ή καθόλου την ποιότητα ζωής του ασθενή μας. Αντίθετα, αν η ψωριασική νόσος δεν τεθεί υπό έλεγχο μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενή μας που δρα αθροιστικά σε βάθος χρόνου. Αυτή μπορεί να χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων από κοινωνικό στιγματισμό, αδυναμία/ δυσκολία κοινωνικοποίησης, αδυναμία/ δυσκολία εύρεσης κατάλληλου συντρόφου, δυσκολίες στην επαγγελματική σταδιοδρομία του ασθενή, οικονομικές δυσκολίες από την ανάγκη για καθημερινή χρήση προϊόντων, πολλά από τα οποία δεν συνταγογραφούνται κλπ. Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς με μέτριας-σοβαρής μορφής κοινή κατά πλάκας ψωρίαση έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης συνοδών παθήσεων όπως καρδιαγγειακά συμβλήματα (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο), μεταβολικά νοσήματα (σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο), διαταραχές ψυχικής διάθεσης και ψυχοπαθολογίας (αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη, αλεξιθυμία) καθώς και άλλα φλεγμονώδως επαγόμενα νοσήματα, όπως ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ραγοειδίτιδα κ.λπ. Η έγκαιρη έναρξη συστηματικής θεραπείας με συγκεκριμένους παράγοντες έχει βρεθεί ότι μπορεί να συμβάλλει στην τροποποίηση της κλινικής πορείας της νόσου. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της ψωριασικής αρθρίτιδας, όπου η έναρξη συστηματικής θεραπείας χωρίς δρα προστατευτικά για την εξέλιξη της νόσου. Ταυτόχρονα, όμως τα τελευταία χρόνια διερευνάται εντατικά η πιθανότητα η έγκαιρη και αποτελεσματική έναρξη της κατάλληλης συστηματικής αγωγής να έχει θετική επίδραση σε κάποιες από τις συννοσηρό-

τητες της ψωριασικής νόσου και στο προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με μέτρια-σοβαρή πάθηση. Περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα προκειμένου να αξιολογηθεί σωστά το συγκεκριμένο ζήτημα. Η εύρεση επομένως συστηματικών θεραπειών με υψηλή αποτελεσματικότητα για την αντιμετώπιση της ψωριασικής νόσου είναι καθοριστικής σημασίας.

Η κατανόηση της πολυπαραγοντικής παθογένειας της ψωριασικής νόσου έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη βιολογικών παραγόντων που δρουν επιλεκτικά έναντι συγκεκριμένων στόχων του φλεγμονώδους μονοπατιού της ψωρίασης. Ως προς την κοινή κατά πλάκας ψωρίαση, έχει αναδειχθεί ο σημαντικός ρόλος του μονοπατιού Ιντερλευκίνης 23 (IL23)/ Th17 στην αιτιοπαθογένεια του νοσήματος, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη παραγόντων με στοχευμένη δράση στο συγκεκριμένο μονοπάτι. Η IL23 αποτελεί τον βασικό ρυθμιστή πολλών κυτοκινών που εμπλέκονται στην εμφάνιση της ψωρίασης καθώς διεγείρει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των Th17 λεμφοκυττάρων τα οποία παράγουν πληθώρα προφλεγμονωδών κυτοκινών, με προεξέχουσα την εκτελεστική ιντερλευκίνη 17 (IL17). Η IL17 επιδρά άμεσα στο κερατινοκύτταρο επάγοντας τον υπέρμετρο κυτταρικό πολλαπλασιασμό του και οδηγεί στην παραγωγή και απελευθέρωση από αυτό μιας σειράς χημειοκινών και προφλεγμονωδών κυτοκινών που επιδρούν εν συνεχεία στα κύτταρα της φυσικής και επίκτητης ανοσίας.

Η καταστολή του άξονα IL23/Th17 μέσω αναστολής της δράσης της ρυθμιστικής IL23 είναι εδώ και χρόνια θεραπευτικός στόχος στην αντιμετώπιση της μέτριας-σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης. Συγκεκριμένα, η ουστεκινουμάμπη (ustekinumab), η οποία συνδέεται και αποκλείει την p40 υπομονάδα που είναι κοινή για την IL-12 και την IL-23, χρησιμοποιείται από το 2009 για την θεραπεία της κατά πλάκας ψωρίασης με καλή αποτελεσματικότητα και ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Νεότεροι παράγοντες που στοχεύουν εκλεκτικά την υπομονάδα p19 αναστέλλοντας έτσι μόνο την IL-23 κυκλοφόρησαν σχετικά πρόσφατα στην Ελλάδα. Αυτοί είναι η Γκουσελκουμάμπη (guselkumab) και η Ρισανκίζουμάμπη (risankizumab). Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1λ, ενώ το risankizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1. Και τα δύο αναστέλλουν επιλεκτικά την IL23 και έτσι την ενεργοποίηση του μονοπατιού IL23/Th17.

Δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (randomized controlled trials; RCTs) έχουν αποδεί-

ξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τόσο του guselkumab όσο και του risankizumab. Οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εν λόγω βιολογικών παραγόντων στην καθημερινή κλινική πράξη (real-world evidence; RWEs) είναι περιορισμένες.

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του guselkumab και του risankizumab στην καθημερινή πρακτική.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην αναδρομική αυτή μελέτη συμμετείχαν συνολικά 175 ενήλικες ασθενείς με μέτρια-σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση, οι οποίοι προσήλθαν στο Ιατρείο Ψωρίασης του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» από τον Φεβρουάριο του 2021 έως τον Οκτώβριο του 2022 και ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Σε όλους τους ασθενείς έγινε έναρξη αγωγής με guselkumab ή risankizumab σύμφωνα με την κρι-

ση του εκάστοτε θεραπεύοντα ιατρού και κατόπιν αποκλεισμού πιθανών αντενδείξεων. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στον προβλεπόμενο εργαστηριακό έλεγχο προ έναρξης θεραπείας με βιολογικό παράγοντα. Η αποτελεσματικότητα της εκάστοτε αγωγής αξιολογήθηκε από το ποσοστό βελτίωσης του αρχικού Psoriasis Area Severity Index (PASI) και το ποσοστό επίτευξης απόλυτου PASI ≤ 3 τις εβδομάδες θεραπείας 4, 12/16, 24 και 52 (as observed analysis). Ως προς το ποσοστό βελτίωσης του PASI, χρησιμοποιήθηκαν οι κλίμακες PASI100 και PASI90, που αντιστοιχούσαν σε 100% και 90% βελτίωση από το αρχικό PASI.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των ασθενών, η πλειονότητα ήταν άντρες (111/175) και η μέση ηλικία ήταν τα 55 έτη. Guselkumab έλαβαν 42 ασθενείς και 133 έλαβαν risankizumab. Το μέσο PASI πριν την έναρξη της θε-

Χαρακτηριστικά	GUSELKUMAB		RIZANKIZUMAB		ΣΥΝΟΛΙΚΑ	
	Συνολικός αριθμός ασθενών = 42	Περιπτώσεις με ννωστά δεδομένα (n/N)	Συνολικός αριθμός ασθενών=133	Περιπτώσεις με ννωστά δεδομένα (n/N)	Συνολικός αριθμός ασθενών=175	Περιπτώσεις με ννωστά δεδομένα (n/N)
Φύλο, n (%)		47/42		133/133		175/175
Άρρεν	19 (45,2)		92 (69,2)		111 (63,4)	
Θήλυ	23 (54,8)		41 (30,8)		64 (36,6)	
BMI (kg/m ²)		39/42		115/133		154/175
Μέσος όρος (SD)	28,4 (54,8)		31,2 (6,4)		30,4 (6,4)	
Παχύσαρκοι (BMI ≥ 30), n (%)	15 (38,5)		59 (51,3)		74 (48,1)	
Ηλικία έναρξης θεραπείας με αντί il-23 (έτη), διάμεσος (εύρος)	55 (23-78)	41/42	55 (18-88)	131/133		172/175
Baseline PASI		38/42		113/133		151/175
Μέσος όρος (SD)	7,0 (6,34)		8,3 (7,04)		8,0 (6,9)	
Διάμεσος (εύρος)	5,4 (0-29,1)		7,2 (0-36,8)		6,4 (0-36,8)	
Συνυπάρχουσα ψωριασική αρθρίτιδα, n (%)	8 (19,0)	42/42	30 (22,6)	113/133	38 (22)	175/175
Ειδικές εντοπίσεις						
Ψωρίαση τριχωτού κεφαλής, n (%)	30 (71,4)	42/42	82 (61,7)	133/133	112 (64)	175/175
Ψωρίαση πρωκτογεννητικής περιοχής, n (%)	20 (47,6)	42/42	44 (33,1)	133/133	64 (36,6)	175/175
Ψωρίαση σε παλάμες και πέλματα, n (%)	17 (40,5)	42/42	34(25,6)	133/133	51(29,1)	175/175
Ψωριασική ονυχία, n (%)	23 (54,8)	42/42	76 (57,1)	133/133	99 (56,6)	175/175

Πίνακας 2

Κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με Γκοσελκουμίμημ με βάση το απόλυτο PASI		Κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με Ρισανκιζουμίμημ με βάση το απόλυτο PASI		Κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι iL-23 με βάση το απόλυτο PASI	
PASI, μέσος όρος (SD)					
Την εβδ. 0	7,0 (6,34)	8,3 (7,04)		8,0 (6,9)	
Την εβδ. 4	3,9 (3,80)	4,4 (4,47)		4,3 (4,3)	
Την εβδ. 12/16	1,0 (1,96)	1,3 (2,08)		1,2 (2,1)	
Την εβδ. 24	0,6 (1,83)	0,8 (2,26)		0,8 (2,2)	
Την εβδ. 52	0,8 (1,96)	1,3 (3,04)		1,22 (2,8)	
PASI ≤ 3	Αρ. ασθενών/ Αρ. ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα	Αρ. ασθενών/ Αρ. ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα		Αρ. ασθενών/ Αρ. ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα	
Την εβδ. 0	9/38 (23,7)	26/113 (23,9)		35/151 (23,2)	
Την εβδ. 4	8/14 (57,1)	16/33 (48,5)		24/47 (51)	
Την εβδ. 12/16	24/26 (92,3)	61/69 (88,5)		85/95 (89)	
Την εβδ. 24	26/27 (96,3)	51/57 (89,5)		77/84 (91,7)	
Την εβδ. 52	13/14 (92,9)	28/32 (87,5)		41/46 (89,1)	
Κλινική ανταπόκριση στην Γκοσελκουμίμημ με βάση το PASI90 και PASI100		Κλινική ανταπόκριση στην Γκοσελκουμίμημ με βάση το PASI90 και PASI100		Κλινική ανταπόκριση στην iL-23 με βάση το PASI90 και PASI100	
Αρ. ασθενών που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση	Την εβδ. 4	Την εβδ. 4	Την εβδ. 4	Την εβδ. 4	Την εβδ. 52
	14/42	14/42	33/133	47/175	84/175
PASI90	Την εβδ. 12/16	Την εβδ. 14/42	Την εβδ. 12/16	Την εβδ. 12/16	Την εβδ. 46/175
	19 (73,1)	10 (71,4)	44 (63,8)	63 (74,1)	34 (73,9)
PASI100	Την εβδ. 15 (57,7)	9 (64,3)	40 (58,0)	9 (19,1)	32 (69,6)
	22 (81,5)	22 (81,5)	23 (71,9)	55 (57,8)	66 (78,6)

ραπείας ήταν 8,0 (7,0 στην ομάδα του guselkumab και 8,3 στην ομάδα του risankizumab). Το 22,0% (38/175) των ασθενών είχε διαγνωσμένη ψωριασική αρθρίτιδα, το 64% (112/175) ψωρίαση τριχωτού κεφαλής, το 36,6% (64/175) ψωρίαση πρωκτογεννητικής περιοχής, το 51% (51/175) παλαμοπελματιαία συμμετοχή και το 56,6% (99/175) συνυπάρχουσα ψωριασική ονυχία.

Την εβδομάδα 12/16, ο μέσος όρος απόλυτου PASI βελτιώθηκε από 8,0 προ έναρξης θεραπείας σε 1,2. Την εβδομάδα 12/16 θεραπείας, PASI100 πέτυχε το 57,8% των ασθενών. Την ίδια χρονική περίοδο, το ποσοστό ασθενών με απόλυτο PASI ≤ 3 ήταν 89%. Τα ποσοστά πλήρους κάθαρσης διατηρήθηκαν υψηλά καθ' όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων θεραπείας και την 52^η εβδομάδα σχεδόν το 70% των ασθενών έφτασε το PASI100.

Ως προς το ποσοστό ασθενών με συνυπάρχουσα ψωριασική αρθρίτιδα, τόσο στην ομάδα του guselkumab (19%) όσο και του risankizumab (22,6%), όλοι οι ασθενείς είχαν καλή ανταπόκριση στη θεραπεία στο δέρμα και στις αρθρώσεις (περιφερικού τύπου αρθρίτιδα).

Το προφίλ ασφάλειας του guselkumab και του risankizumab ήταν αντίστοιχο με αυτό των κλινικών μελετών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη καθημερινής κλινικής πράξης (RWE), αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των αναστολέων IL23 στην αντιμετώπιση της μέτριας-σοβαρής μορφής κοινής κατά πλάκας ψωρίασης σε 175 ενήλικες ασθενείς με ένδειξη χορήγησης συστηματικής θεραπείας. Σε αντίθεση με τις κλινικές μελέτες (RCTs) φάσης III/IV, όπου η ύπαρξη αρχικού PASI ≥ 10 ή 12 είναι κριτήριο ένταξης στη μελέτη, ο μέσος όρος του αρχικού PASI προ έναρξης της αγωγής στη συγκεκριμένη RWE ήταν 8,0. Το γεγονός αυτό συμφωνεί με την καθημερινή κλινική πρακτική, όπου ο θεράπων ιατρός καλείται να βελτιστοποιήσει/εντατικοποιήσει τη θεραπεία αν το απόλυτο PASI υπερβεί το 5, αν δεν επιτευχθεί ο στόχος του PASI75 (τουλάχιστον 75% βελτίωση από το αρχικό PASI) ή αν η ποιότητα ζωής του ασθενή, όπως αξιολογείται από το DLQI, δεν έχει βελτιωθεί ικανοποιητικά (DLQI>5). Έτσι λοιπόν, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι ο μέσος όρος αρχικού PASI είναι <10 ή 12.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι την 12/16 εβδο-

μάδα χορήγησης του αναστολέα της IL23 ο μέσος όρος του απόλυτου PASI μειώθηκε από 8,0 σε 1,2 και 89% των ασθενών είχαν PASI ≤ 3 . Στο ίδιο χρονικό διάστημα, σχεδόν 58% και 74% των ασθενών είχαν πλήρη (PASI100) ή σχεδόν πλήρη (PASI90) κάθαρση, αντίστοιχα. Τα ποσοστά επίτευξης απόλυτου PASI ≤ 3 ήταν 91,7% και 89,1% για τις εβδομάδες 24 και 52, αντίστοιχα (as observed analysis). Αυτά τα υψηλά ποσοστά αποτελεσματικότητας επιβεβαιώνουν τα δεδομένα από RCTs και σε ασθενείς της καθημερινής κλινικής πράξης. Επομένως, η πιθανότητα επίτευξης θεραπευτικού στόχου με 90% ή και 100% βελτίωση της ψωρίασης στο δέρμα με τη χρήση των αναστολέων IL23 φαίνεται να είναι πολύ μεγάλη, ακόμα και σε ασθενείς με επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως η παχυσαρκία (48,1% των ασθενών είχαν BMI ≥ 30). Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο στην ομάδα του guselkumab όσο και του risankizumab μετά την 1^η υποδόρια χορήγηση την εβδομάδα 4 ο μέσος όρος του PASI έπεσε από 7,0 σε 3,9 και από 8,3 σε 4,4, αντίστοιχα. Με την χορήγηση της 2^{ης} δόσης υπάρχει σημαντική περαιτέρω πτώση του απόλυτου PASI την εβδομάδα 12/16 θεραπείας με μέσο όρο $<1,5$. Λόγω του μηχανισμού δράσης των αναστολέων IL23, της φαρμακοκινητικής τους και του αραιού δοσολογικού τους σχήματος (μετά τη φάση εφόδου: κάθε 8 εβδομάδες για το guselkumab και κάθε 12 εβδομάδες για το risankizumab) είναι σημαντικό να αξιολογεί ο κλινικός ιατρός την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου μετά από 16 εβδομάδες χορήγησης. Παράλληλα, καλό είναι να ενημερώνει τον ασθενή ότι σημαντική βελτίωση στο δέρμα μπορεί να προκύψει είτε άμεσα μετά την 1^η υποδόρια χορήγηση του φαρμάκου είτε σε κάποιες περιπτώσεις μετά από 12/16 εβδομάδες θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο κλινικός ιατρός καλείται να επιλέξει την κατάλληλη θεραπεία για το ασθενή του βασισμένος μεταξύ άλλων στην αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφάλειας του εκάστοτε φαρμάκου. Η έλευση των αναστολέων IL23 στη θεραπεία της μέτριας-σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σχετίζεται με υψηλά ποσοστά επίτευξης πλήρους ή σχεδόν πλήρους κλινικής ύφεσης, όπως αυτό επιβεβαιώνεται τόσο από RCTs όσο και από RWEs και ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Τόσο το guselkumab όσο και το risankizumab αναμένεται να αποτελούν ισχυρά θεραπευτικά όπλα για την αντιμετώπιση της ψωριασικής νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nast A, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Nov;34(11):2461-2498. doi: 10.1111/jdv.16915. PMID: 33349983.
2. Nast A, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Feb;35(2):281-317. doi: 10.1111/jdv.16926. PMID: 33547728.
3. Papp KA, et al. Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: interim analysis of the LIMMitless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2021 Dec;185(6):1135-1145. doi: 10.1111/bjd.20595. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34157132; PMCID: PMC9290992.
4. Reich K, et al. Maintenance of Response Through up to 4 Years of Continuous Guselkumab Treatment of Psoriasis in the VOYAGE 2 Phase 3 Study. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Dec;21(6):881-890. doi: 10.1007/s40257-020-00555-7. PMID: 32910434.
5. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16915>
6. <http://www.ema.europa.eu>.

Αλληλιογραφία: Ν. Ρομποτή

Ακ. Υπότροφος, ΕΚΠΑ,

Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων,
Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός"

email: natalia.rompoti@gmail.com

Επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα για τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα στην Ελλάδα: μια συγχρονική μελέτη 1301 ατόμων

Λιάκου Αικ.
Καλαμάτα Μ.
Τσαντές Α.
Ρηγόπουλος Δ.
Στρατιγός Α.

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Ανδρέας Συγγρός", ΕΚΠΑ

Περίληψη

Εισαγωγή: Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ΔΙ) είναι μια χρόνια αυτοφλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα, επώδυνα, εν τω βάθει οζίδια και αποστήματα στις πτυχές του σώματος και στις περιοχές που βρίθουν αποκρινών αδένων. Η νόσος διαδράμει με εξάρσεις και υφέσεις και καταλήγει στην ανάπτυξη συρριγιών και ουλών.

Στόχος: Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η ποιοτική αξιολόγηση των ασθενών με ΔΙ και η αντιλήψή τους συνολικά για το νόσημά τους.

Μέθοδος: Από τον Ιανουάριο του 2017 έως τον Δεκέμβριο του 2018 διενεργήθηκε μια περιγραφική έρευνα με ερωτηματολόγιο δύο βημάτων. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε μέσω διαδικτύου, με τυποποιημένα ερωτηματολόγια αυτο-αξιολόγησης. Καταγράφηκαν τα κλινικο-επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, το ιατρικό ιστορικό, οι συννοσηρότητες, οι προσωπικές αντιλήψεις των ασθενών και η επίπτωση της νόσου στην επαγγελματική και στην καθημερινή ζωή των ασθενών.

Αποτελέσματα: Συνολικά 1301 Έλληνες συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο. Από αυτούς, 676 (52%) ανέφεραν συμπτώματα που μοιάζουν με ΔΙ, ενώ 206 (16%) ανέφεραν ότι έχουν επίσημα διαγνωστεί με ΔΙ. Η μέση ηλικία της ομάδας μελέτης ήταν $39,2 \pm 11,3$ έτη. Περισσότεροι από τους μισούς διαγνωσμένους ασθενείς ($n = 110, 53,3\%$) ανέφεραν ότι εμφάνισαν τα πρώτα τους συμπτώματα μεταξύ 12 και 25 ετών. Από τους διαγνωσμένους ασθενείς ($n = 206$), η πλειοψηφία ($n = 140, 68,0\%$) ήταν γυναίκες και ενεργοί καπνιστές ($n = 124, 60,1\%$). Εβδομήντα εννέα ($n = 79, 38,3\%$) ασθενείς ανέφεραν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΔΙ. Ενενήντα εννέα ($n = 99, 48,1\%$) ασθενείς ανέφεραν ότι η ΔΙ έχει αρνητική επίδραση στην κοινωνική τους ζωή, 95 (46,1%) στην προσωπική ζωή, 115 (55,8%) στη σεξουαλική ζωή, 163 (79,1%) στην ψυχική τους υγεία και 128 (62,1%) στη συνολική ποιότητα ζωής τους.

Συμπέρασμα: Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ΔΙ είναι μια υποδιαγνωσμένη, χρονοβόρος και κοστοβόρος νόσος, που επηρεάζει δραματικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Epidemiological and Clinical Data for Hidradenitis Suppurativa in Greece: A Cross-sectional Study of 1301 Individuals *Liakou Aik., Kalamata M., Tsantes A., Rigopoulos D., Stratigos A.*

Summary

Background: Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic auto-inflammatory disease with recurrent painful deep-seated nodules.

Aim: The aim of this study was to qualitatively assess patients' perception for HS.

Method: A descriptive two-step questionnaire survey was conducted from January 2017 to December 2018. The survey was performed through self-assessed, online, standardized questionnaires. Clinico-epidemiological characteristics, medical history, comorbidities, personal perceptions and the impact of the disease on participants' professional and everyday life were recorded.

Results: A total number of 1301 Greek people completed the questionnaire. Of them, 676 (52%) reported symptoms resembling HS, whereas 206 (16%) reported that have been officially diagnosed with HS.

The mean age of the study group was 39.2 ± 11.3 years. More than half of the diagnosed patients ($n = 110$, 53.3%) reported that they developed their first symptoms between 12 and 25 years of age. Of the diagnosed patients ($n = 206$), the majority ($n = 140$, 68.0%) were females and active smokers ($n = 124$, 60.1%). Seventy-nine ($n = 79$, 38.3%) patients reported a positive family history for HS. Ninety-nine ($n = 99$, 48.1%) patients reported that HS has a negative effect on their social life, 95 (46.1%) on personal life, 115 (55.8%) on sexual life, 163 (79.1%) on their mental health and 128 (62.1%) on their overall quality of life.

Conclusion: Our study showed that HS seems to be an undertreated, time-consuming and cost-intensive disease.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Επιδημιολογία, Ελλάδα, διαπυτυκτική ιδρωταδενίτιδα, ποιότητα ζωής

KEY WORDS • Epidemiology, Greece, hidradenitis suppurativa, quality of life

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαπυτυκτική ιδρωταδενίτιδα (ΔΙ) είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα αυτοφλεγμονώδης νόσος η οποία επηρεάζει δραματικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι ασθενείς αναπτύσσουν επώδυνα, εν τω βάθει οζίδια σε περιοχές του σώματος που είναι πλούσιες σε αποκρινείς αδένες, ενώ η πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις κατά τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Ο τρόπος ζωής και παράγοντες όπως η παχυσαρκία και το κάπνισμα έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη βαρύτητα της νόσου, ενώ η γενετική προδιάθεση έχει επίσης αναφερθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου.¹

Ο αρνητική επίδραση της ΔΙ στην ποιότητα ζωής των ασθενών (QoL, quality of life) έχει μελετηθεί καλά.²⁻⁴ Έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν αρκετά ερωτηματολόγια και κλίμακες για την εκτίμηση αυτής της επίδρασης της ΔΙ, συμπεριλαμβανομένου του δερματολογικού δείκτη ποιότητας ζωής (Dermatology Life Quality Index, DLQI), της νοσοκομειακής κλίμακας άγχους και κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), της UCLA κλίμακας μοναξιάς (UCLA, Έκδοση 3) και της κλίμακας αυτοεκτίμησης Rosenberg (Rosenberg Self Estimation Scale, RSES).¹

Η βαρύτητα της νόσου (με βάση τη σταδιοποίηση κατά Hurley), καθώς και η πρωκτογεννητική εντόπιση, η πρόωμη έναρξη της ΔΙ και η ενεργότητα της νόσου έχουν αποδειχθεί ότι είναι στενά συνδεδεμένες με την επιβάρυνση της ποιότητα ζωής (QoL).^{3,5} Επιπλέον, το γυναικείο φύλο και η όψιμη εμφάνιση HS έχει συνδεθεί με επηρεασμένη σεξουαλική ζωή των ασθενών.³

Ωστόσο, το χαμηλό ποσοστό ανταπόκρισης και το

μικρό μέγεθος πληθυσμού των συγχρονικών μελετών που έχουν δημοσιευθεί μέχρι στιγμής δεν επιτρέπουν να συναχθούν οριστικά πορίσματα. Η επιδημιολογία και η επίδραση της νόσου στη ζωή των ασθενών ποικίλλει ευρέως μεταξύ των διαφορετικών περιοχών και χώρων του κόσμου, επομένως συγκρίσεις μεταξύ των μελετών θα πρέπει να γίνονται με προσοχή.

Επιπλέον, παρά τον σημαντικό αριθμό μελετών για τη ΔΙ, ορισμένες σημαντικές πτυχές της νόσου εξακολουθούν να μην είναι επαρκώς μελετημένες. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει την αντίληψη των Ελλήνων ασθενών για τη ΔΙ, όσον αφορά τη θεραπεία, καθώς και το χρόνο και το κόστος αυτής. Δευτερευόντως, διερευνήθηκαν ζητήματα για την ποιότητα ζωής των ασθενών. Εξ' όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη αυτού του είδους που πραγματοποιείται σε ασθενείς με ΔΙ στον Ελλαδικό χώρο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Από τον Ιανουάριο του 2017 έως τον Δεκέμβριο του 2018, διεξήχθη περιγραφική έρευνα στην Ελλάδα, με ερωτηματολόγιο δύο βημάτων. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε μέσω διαδικτυακών, τυποποιημένων ερωτηματολογίων αυτο-αξιολόγησης. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν σχετικά με την έρευνα μέσω «μπάνερ» που τοποθετήθηκαν σε Ελληνικές ιστοσελίδες που σχετίζονται με τη ΔΙ ή κατά την αναζήτηση συγκεκριμένων όρων στο Google. Τα «μπάνερ» έθεταν ερωτήσεις όπως «πάσχετε από επώδυνα επαναλαμβανόμενα οζίδια ή κύστεις στις μασχάλες ή τους γλουτούς;».

Όλοι οι ερωτηθέντες που έκαναν κλικ σε αυτά τα «μπάνερ» ανακατευθύνονταν στο ερωτηματολόγιο της έρευνας, το οποίο ήταν σχεδιασμένο να φιλτράρει τους μη επιλέξιμους ερωτηθέντες.

Επιλέξιμοι ερωτηθέντες ήταν αυτοί που είτε είχαν διαγνωστεί με ΔΙ ή είχαν παρουσιάσει συμπτώματα που θα μπορούσαν να υποδεικνύουν ΔΙ. Δεν υπήρχαν κριτήρια ηλικίας, φύλου ή τύπου διαμονής.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Το ερωτηματολόγιο περιείχε 39 ανοιχτές και κλειστές ερωτήσεις, ενσωματωμένες σε 5 ενότητες. Η πρώτη ενότητα (screeener), που περιέχει 4 ερωτήσεις, αξιολογούσε την ύπαρξη της νόσου, με βάση την περιγραφή των συμπτωμάτων (έναρξη, διάρκεια, συνύπαρξη άλλων δερματικών βλαβών, εξάρσεις). Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν εάν είχαν ήδη διεγνωσθεί με ΔΙ. Στην περίπτωση ασθενών με εγκατεστημένη ή ύποπτη ΔΙ, αξιολογήθηκαν περαιτέρω επιδημιολογικά δεδομένα, όπως το φύλο, η ηλικία, η ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων, η περιοχή κατοικίας, το κάπνισμα, το είδος ασφάλισης, το μορφωτικό επίπεδο, το μέσο μηνιαίο εισόδημα του νοικοκυριού και η βαρύτητα της νόσου.

Η βαρύτητα της νόσου προσδιορίστηκε με βάση αντικειμενικά ευρήματα όπως ο αριθμός των εξάρσεων και η παρουσία συριγγίων, καθώς και σε υποκειμενικά χαρακτηριστικά όπως η επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ασθένεια ταξινομήθηκε ως ήπια όταν οι βλάβες εντοπιζόνταν σε μία περιοχή του σώματος, υπήρχαν 1-2 εξάρσεις το χρόνο, δεν υπήρχε συρίγγιο και η επίπτωση στην ποιότητα ζωής ήταν χαμηλή. Η ασθένεια ταξινομήθηκε ως μέτρια όταν συμμετείχαν περισσότερες από μία περιοχές του σώματος, υπήρχαν 3-5 εξάρσεις ετησίως, υπήρχε ουλοποίηση και η επίπτωση στην ποιότητα ζωής ήταν μέτρια. Τέλος, η ασθένεια ταξινομήθηκε ως σοβαρή με βάση την παρουσία σοβαρών συμπτωμάτων, συχνών εξάρσεων, μεγάλων ουλών και σοβαρή επιβάρυνση της ποιότητας ζωής.

Η επόμενη ενότητα περιείχε ερωτήσεις σχετικά με οποιεσδήποτε συννοσηρότητες (π.χ. παχυσαρκία, υπέρταση), ιατρικές εκτιμήσεις (ειδικότητες που ζητήθηκαν και αριθμός των εκτιμήσεων πριν από τη διάγνωση), εισαγωγές στο νοσοκομείο, χειρουργική θεραπεία και αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις τελευταίες ενότητες διερευνήθηκαν αρκετές πτυχές της άποψης των ασθενών για τη ΔΙ, όπως πιθανές αιτίες της νόσου, η αποτελεσματικότητα των τρό-

πων θεραπείας, ζητήματα που σχετίζονται με το κόστος και την επίπτωση στις επαγγελματικές δραστηριότητες και την ποιότητα ζωής (κοινωνική, προσωπική, σεξουαλική, ψυχολογική).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση περιελάμβανε περιγραφική ανάλυση του πληθυσμού της μελέτης. Τα δεδομένα παρουσιάζονται με μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις και διάμεσες τιμές για συνεχείς μεταβλητές όπως η ηλικία. Ποιοτικές μεταβλητές, όπως το φύλο, οι συννοσηρότητες και τα θεραπευτικά μέτρα, παρουσιάζονται με συχνότητες και ποσοστά. Το Chi-square test χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση της βαρύτητας της νόσου με τις συννοσηρότητες και άλλες μεταβλητές. Για την αξιολόγηση της συσχέτισης του σταδίου βαρύτητας της νόσου και ορισμένων μεταβλητών όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό και οι συννοσηρότητες, πραγματοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση. Odds ratio (OR) που προέρχονται από μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης αναφέρονται στις πιθανότητες να πάσχουν από βαρύτερο στάδιο νόσου, και παρουσιάζονται με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) και τις αντίστοιχες τιμές p. Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση χρησιμοποιώντας το λογισμικό R, έκδοση 3.5.2. Για όλα τα αποτελέσματα, το $p < 0,05$ υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά, 1301 Έλληνες συμμετέχοντες απάντησαν στο ερωτηματολόγιο. Ταυτοποιήθηκαν 676 (51,9%) συμμετέχοντες που ανέφεραν συμπτώματα ενδεικτικά για ΔΙ όπως «σπυράκια, όζους, αποστήματα, κύστες, συρίγγια ή ουλές σε περιοχές όπως οι μασχάλες ή οι γλουτοί, και αυτά τα συμπτώματα ήταν σταθερά ή είχαν επιδεινωθεί περισσότερο από μία φορά τους τελευταίους 6 μήνες». Μεταξύ των 676 συμμετεχόντων με συμπτώματα ενδεικτικά για ΔΙ, 253 (37,4%) συμμετέχοντες είχαν συγγενείς με παρόμοιες δερματικές βλάβες, σχεδόν οι μισοί εξ αυτών ($n = 307$, 45,4%) είχαν 2-4 φορές παροξύνσεις κατά τους τελευταίους μήνες, ενώ 118 (17,4%) είχαν σταθερά συμπτώματα τους τελευταίους έξι μήνες. Επιπλέον υπήρχαν 206 (30,4%) συμμετέχοντες που είχαν ήδη διαγνωστεί με ΔΙ.

Δημογραφικά στοιχεία διαγνωσμένων ασθενών (n = 206)

Η μέση ηλικία της υπό μελέτη ομάδας ήταν $39,2 \pm 11,3$ έτη (Πίνακας 1). Η πλειονότητα των διαγνωσθέντων ασθενών (n = 206) ήταν γυναίκες (n = 140, 68,0%) και ενεργοί καπνιστές (n = 124, 60,1%). Μεταξύ των διαγνωσμένων ασθενών, 136 ασθενείς (66,0%) είχαν δημόσια ασφάλιση, 47 (22,8%) είχαν ιδιωτική ασφάλιση και 23 (11,1%) δεν είχαν καθόλου ασφάλιση. Επίσης, 79 (38,3%) ασθενείς ανέφεραν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΔΙ. Μεταξύ των ασθενών με σοβαρή νόσο, 23 (45,0%) ασθενείς είχαν λάβει βασική και δευτεροβάθμια εκπαίδευση, 22 (43,1%) έλαβαν τριτοβάθμια εκπαίδευση και 6 (11,7%) ασθενείς είχαν μεταπτυχιακό ή/και διδακτορικό. Αντίθετα, μεταξύ αυτών με ήπια νόσο, 24 (33,3%) ασθενείς είχαν λάβει βασική και δευτεροβάθμια εκπαίδευση, 37 (51,3%) ασθενείς είχαν τριτοβάθμια εκπαίδευση και 11 (15,2%) ασθενείς είχαν μεταπτυχιακό πτυχίο ή/και διδακτορικό. Η τριτοβάθμια εκπαίδευση συνδέθηκε με νπιότερη νόσο ($p = 0,042$), πιθανώς επειδή οι ασθενείς με τριτοβάθμια εκπαίδευση έχουν καλύτερη πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη ή αναζητήσαν θεραπεία νωρίτερα από τους ασθενείς με χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης.

Ηλικία κατά την έναρξη και διάγνωση, και συννοσηρότητες (n = 206)

Περισσότεροι από τους μισούς διεγνωσμένους

ασθενείς (n = 110, 53,3%) ανέφεραν ότι τα πρώτα τους συμπτώματα εμφανίστηκαν στην ηλικία μεταξύ 12 και 25 ετών. Το ίδιο ποσοστό (53,5%) είχε μια γρήγορη αντίδραση στα συμπτώματά τους και επισκέφτηκε έναν γιατρό εντός των δύο πρώτων μηνών από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Ωστόσο, η μέση ηλικία της έναρξης της νόσου ήταν $25,9 \pm 8,2$ έτη, ενώ ο μέσος όρος της ηλικίας διάγνωσης ήταν $30,3 \pm 8,2$ έτη, υποδεικνύοντας ότι η μέση καθυστέρηση μεταξύ των πρώτων συμπτωμάτων και της διάγνωσης ήταν 4,4 έτη (Πίνακας 2). Στις συννοσηρότητες περιλαμβάνονται η παχυσαρκία σε 68 (33,0%) ασθενείς, η δυσλιπιδαιμία σε 25 (11,1%), η κατάθλιψη σε 27 (13,1%), η υπέρταση σε 16 (7,8%), ο σακχαρώδης διαβήτης σε 12 (5,7%), η θυρεοειδική νόσος σε 24 (13,1%) και η χρόνια φλεγμονώδης νόσος του έντερου σε 7 (3,4%) ασθενείς (Πίνακας 3).

Βαρύτητα της νόσου (n = 206)

Η πλειονότητα των διεγνωσμένων ασθενών (n = 83, 40,2%) ανέφεραν συμπτώματα ενδεικτικά μέτριας νόσου, ενώ 72 (34,9%) ασθενείς ανέφεραν ήπια νόσο και 51 (24,7%) ασθενείς ανέφεραν βαριά νόσο (Πίνακας 2).

Η νόσος του θυρεοειδούς συσχετίστηκε με πιο σοβαρό στάδιο της νόσου ($p = 0,009$) όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Ασθενείς που ανέφεραν συχνότερες ιατρικές επισκέψεις (4-10 φορές κατά τους τελευταίους έξι μήνες, είτε επισκεπτόμενοι τον γιατρό, είτε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, για νοσηλεία

Πίνακας 1	Δημογραφικά για τους διαγνωσμένους ασθενείς (n=206)		
	Χαρακτηριστικά		
	Ηλικία	39.2+11.3, 39 (32-18)	
	Αρρενες	66 (32.0)	
	BMI	27.7+7.0, 26.1 (22.4-32.5)	
	Ενεργείς καπνιστές	124 (60.1)	
	Οικογενειακό ιστορικό	79 (38.3)	
	Τύπος ασφάλειας		
	Δημόσια	136 (66.0)	
	Ιδιωτική	47 (22.8)	
	Καμία	23 (11.1)	
	Εκπαίδευση	Σοβαρή H5	Ήπια H5
	Βασική και Δευτεροβάθμια	23 (45.0)	24 (33.3)
	Ανώτερη	22 (43.1)	37 (51.3)
	Masters/PhD	6(11.7)	11 (15.2)

Πίνακας 2	Χαρακτηριστικά της νόσου σε διαγνωσμένους ασθενείς (n=206)	
	Ηλικία έναρξης νόσου, έτη	25.94B.2, 27 (20-35)
	Ηλικία διάγνωσης νόσου, έτη	30.349.5, 32 (28-41)
Αριθμός επισκέψεων σε Ιατρούς πριν την διάγνωση		
1-3	101 (49.0)	
3-5	72 (34.9)	
>6	33 (16.0)	
Στάδιο νόσου		
Ήπια	72 (34.9)	
Μέτρια	83 (40.2)	
Σοβαρή	51 (24.7)	
Θέση		
Τράχηλος	19 (9.2)	
Αυτιά	29 (14.0)	
Μασχάλες	100 (48.5)	
Παλάμες	2 (0.9)	
Στέρνο	49 (23.7)	
Κοιλιακή χώρα	24 (11.6)	
Γεννητική περιοχή	120 (58.3)	
Γλουταία περιοχή	81 (39.3)	
Μηριαία περιοχή	40 (19.4)	
Πέλματα	1 (0.4)	
Συντηρητική θεραπεία		
Χωρίς αγωγή	111 (53.8)	
ρ.Οs Αντιβιοτικά	30 (14.5)	
NSAIDs	47 (22.8)	
Βιολογικοί παράγοντες	10 (4.8)	
Ισοτρετινοΐνη	8 (2.9)	
Χειρουργική θεραπεία		
Χωρίς χειρουργική θεραπεία	64 (31.0)	
Διάνοιξη/παροχέτευση	54 (26.2)	
Τοπική εξαίρεση	62 (30.0)	
Αφαίρεση συριγγίου	26 (12.6)	

ή/και χειρουργική επέμβαση) είχαν επίσης πιο σοβαρά συμπτώματα ($p = 0,012$). Επίσης, ασθενείς που ανέφεραν προσβολή της γεννητικής περιοχής ($p = 0,001$), γλουτιαίας περιοχής ($p < 0,001$), κοιλιάς ($p < 0,001$), στήθους ($p = 0,001$) και μασχαλιαίας περιοχής ($p = 0,002$) είχαν πιο σοβαρή νόσο. Εξάλλου, πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών, το κάπνισμα (OR 4,29, 95% CI 2,35–7,84, $p < 0,001$), η θυροειδοπάθεια (OR 2,95, 95% CI 1,25-6,98, $p = 0,013$), ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (OR 1,08; 95% CI 1,02–1,14, $p = 0,005$) και η μικρότερη ηλικία έναρξης (OR 0,96; 95% CI 0,94–0,99, $p = 0,010$) συσχετίστηκαν με βαρύτερη νόσο ΔΙ.

Ιατρική εκτίμηση (n = 206)

Από τους 206 διεγνωσμένους ασθενείς με ΔΙ, 175 (84,9%) ασθενείς συμβουλευτήκαν δερματολόγο για την ασθένειά τους, 78 (37,8%) γενικό χειρουργό, 47 (22,8%) παθολόγο, 25 (12,1%) γυναικολόγο και 18 (8,7%) λοιμωξιολόγο. Εκατόν εννέα (49%) ασθενείς επισκέφτηκαν κατά μέσο όρο 1-3 γιατρούς πριν την διάγνωση. Περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών ($n = 72$, 34,9%) επισκέφτηκαν 3-5 γιατρούς και 33 (16,0%) ασθενείς επισκέφτηκαν έξι ή περισσότερους γιατρούς στο παρελθόν πριν την διάγνωση της νόσου τους (Πίνακας 2). Εκατόν σαράντα οκτώ (71,8%) ασθενείς ανέφεραν ότι ο γιατρός που έκανε τη διάγνωση ήταν δερματολόγος και 107 (51,9%) ασθενείς ανέφεραν ότι ο θεράπων ιατρός τους είναι δερματολόγος. Ωστόσο, 31 (15,0%) ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία από μη δερματολόγο γιατρό, και 68 (33,0%) ασθενείς ανέφεραν ότι δεν παρακολουθούνται από κάποιον γιατρό.

Από τους 206 διεγνωσμένους ασθενείς, οι 127 (61,6%) ασθενείς ανέφεραν επισκέψεις σε εξωτερικό

Πίνακας 1	Συννοσηρότητες των διαγνωσμένων ασθενών					
	Συννοσηρότητες	Συνολικά	Ήπια νόσος	Μέτρια νόσος	Σοβαρή νόσος	P
Παχυσαρκία	68 (33.0)	19 (9.2)	29 (14.1)	20 (9.7)	0.29	
Κατάθλιψη	27 (13.1)	6 (3.1)	9 (4.5)	11 (5.5)	0.07	
Θυροειδική νόσος	24 (11.6)	5 (2.4)	7 (3.4)	12 (5.8)	0.009	
ΙΦΝΕ	7 (3.4)	2 (0.9)	3 (1.5)	2 (0.9)	0.93	
Αρτηριακή υπέρταση	16 (7.8)	5 (2.4)	4(1.9)	8 (3.5)	0.07	
Σακχαρώδης διαβήτης	12 (5.7)	4(1.9)	4(1.9)	4 (1.9)	0.76	
Δυσλιπιδαιμία	25 (11.1)	8 (3.5)	12 (5.7)	4 (1.9)	0.50	

ιατρείο και 60 (29,1%) στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Είκοσι δύο (10,6%) ασθενείς είχαν νοσηλευτεί και 64 (31,0%) ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μια τουλάχιστον χειρουργική επέμβαση τους τελευταίους έξι μήνες. Αυτό αναδεικνύει τη σημαντική οικονομική επιβάρυνση αυτής της ασθένειας στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Επιπλέον, οι ενεργοί καπνιστές ($p = 0,016$) και οι παχύσαρκοι ($p = 0,008$) ασθενείς επισκεφθήκαν συχνότερα το τμήμα επειγόντων περιστατικών, νοσηλεύτηκαν ή υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κατά τους τελευταίους έξι μήνες,

Πιθανές αιτίες της νόσου, όπως τις αντιλαμβάνονται οι ασθενείς (n = 206)

Είναι ενδιαφέρον ότι 53 (25,7%) από τους 206 διαγνωσμένους ασθενείς πίστευαν ότι τα συμπτώματά τους οφείλονταν σε θυλακίτιδα που προκαλείται μετά από αποτρίχωση, 39 (18,9%) πίστευαν ότι τα συμπτώματα οφείλονταν σε ερεθισμό του δέρματος από στενά ή συνθετικά ρούχα/εσώρουχα, 35 (16,9%) λόγω ερεθισμού του δέρματος που προκλήθηκε από ξυράφι και 27 (13,1%) ασθενείς πίστευαν ότι τα συμπτώματά τους προκλήθηκαν από θυλακική απόφραξη (“γύρισμα της τρίχας”). Το ένα τέταρτο των ασθενών (n = 52, 25,2%) δεν είχε ιδέα για οποιαδήποτε πιθανή αιτία των συμπτωμάτων.

Τρέχουσα θεραπεία και αποτελεσματικότητα (n = 206)

Μεταξύ των διαγνωσμένων ασθενών με ΔΙ, το 53,8% (n = 111) δεν ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή, το 14,5% (n = 30) ήταν υπό αγωγή με από του στόματος αντιβιοτικά, 22,8% (n = 47) υπό αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και άλλα αναλγητικά, 4,8% (n = 10) υπό βιολογικές θεραπείες και 3,8% (n = 6) υπό ισοτρετινοΐνη (Πίνακας 2). Τριάντα ένας (15,0%) ασθενείς ανέφεραν ότι είναι υπό την τρέχουσα θεραπεία για περισσότερα από πέντε χρόνια.

Μεταξύ των διαγνωσμένων ασθενών που ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή (n = 95), μόνο το 35,9% (n = 74) ανέφερε βελτίωση της κατάστασης υγείας μετά τη λήψη της θεραπείας, ενώ το 14,0% (n = 29) ανέφερε ακόμη και επιδείνωση της κατάστασης υγείας μετά την έναρξη της θεραπείας, αμφισβητώντας την αποτελεσματικότητά. Η θεραπεία φάνηκε να είναι πιο ευεργετική σε νεότερους ασθενείς, καθώς 130 (26,7%) νεαροί ασθενείς ανέφεραν βελτίωση

της κατάστασης υγείας μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ 41 (19,9%) μεσήλικες ασθενείς (25-34) ανέφεραν χειρότερη κατάσταση υγείας μετά την έναρξη θεραπείας.

Όσον αφορά τη χειρουργική θεραπεία κατά τους τελευταίους έξι μήνες, 54 (26,2%) ασθενείς είχαν υποβληθεί σε διάνοιξη ή παροχέτευση της πάσχουσας περιοχής, 62 (30,0%) σε τοπική εκτομή και 26 (12,6%) ασθενείς είχαν αφαιρέσει κάποιο συρίγγιο. Εξήντα τέσσερις (31,0%) ασθενείς ανέφεραν ότι δεν είχαν υποβληθεί σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών (Πίνακας 2).

Κόστος για τους ασθενείς (n = 206)

Μεταξύ των 206 διαγνωσμένων ασθενών, 124 (60,2%) ασθενείς αναφέρουν καθημερινή χρήση αντισηπτικών για επιλομιώσεις, 115 (55,8%) καθημερινή χρήση γαζών ή σερβιετών, 45 (21,8%) ασθενείς καθημερινή χρήση επουλωτικής αγωγής για τις ουλές, ενώ 70 (33,9%) ασθενείς ανέφεραν ότι είχαν περιορισμένες επιλογές ρούχων γιατί έπρεπε να καλύπτουν τις βλάβες με τα ρούχα τους. Αυτό αναδεικνύει το σοβαρές επιπτώσεις της νόσου στην καθημερινότητά τους, και τη μεγάλη επιβάρυνση, τόσο οικονομική όσο και χρονική.

Επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και στο επάγγελμα (n = 206)

Μεταξύ των διεγνωσμένων ασθενών (n = 206), 99 (48,1%) ασθενείς ανέφεραν ότι η ΔΙ έχει αρνητική επίδραση στην κοινωνική τους ζωή, 95 (46,1%) στην προσωπική τους ζωή, 115 (55,8%) στη σεξουαλική τους ζωή, 163 (79,1%) στην ψυχική τους υγεία και 128 (62,1%) στη συνολική ποιότητα ζωής τους. Ασθενείς μεταξύ 25-34 ετών και εκείνοι με πιο σοβαρά συμπτώματα επηρεάστηκαν περισσότερο (όπως είναι αναμενόμενο), όσον αφορά την κοινωνική τους ζωή (60,2% και 85,9%, αντίστοιχα), την προσωπική ζωή (55,8% και 85,9%, αντίστοιχα) και τη σεξουαλική ζωή (70,9% και 85,9%, αντίστοιχα). Αντιθέτως, οι νεότεροι ασθενείς (18-24 ετών) ανέφεραν ότι επηρεάζονται περισσότερο όσον αφορά την ψυχική τους υγεία (στο εκπληκτικό ποσοστό σχεδόν 100!), ακολούθουμένοι από τους ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα (98,1%). Χαμηλότερος δείκτης ποιότητα ζωής αναφέρθηκε σε ασθενείς με σοβαρή νόσο (89,8%) ακολουθούμενο από τους νεότερους ασθενείς (79,1%).

Όσον αφορά τις επαγγελματικές δραστηριότητες, οι 87 (42,2%) από τους 206 διαγνωσθέντες ασθενείς ανέφεραν ότι η ΔΙ έχει σημαντικά αρνητικές επιδράσεις στην εργασία τους. Σαράντα ένας (19,9%) ασθενείς ανέφεραν αρνητική επίδραση στο εισόδημά τους, ενώ 33 (16%) ασθενείς ανέφεραν ότι ανησυχούν μήπως χάσουν τη δουλειά τους. Από αυτούς που αναφέρουν επίπτωση στην δουλειά τους, οι πιο επηρεασμένοι ήταν οι μεσήλικες (25-34, 57,8%) και όσοι έχουν πιο σοβαρά συμπτώματα (66,9%).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε ποιοτικά την αντίληψη των Ελλήνων ασθενών για τη ΔΙ σχετικά με τη θεραπεία τους, την ποιότητα ζωής τους, καθώς και ζητήματα αναφορικά με το χρόνο και το κόστος που συνδέονται με τη νόσο.

Επιβεβαιώσαμε τα ευρήματα των Calao et al.⁶ ότι «άτομα που ζουν με ΔΙ και ταυτοποιήθηκαν μέσω του ερωτηματολόγιου προσυμπτωματικού ελέγχου ήταν πιο πιθανό να είναι γυναίκες, νέοι, παχύσαρκοι, καπνιστές, άνεργοι ή στο σπίτι και με χαμηλότερο ετήσιο προσωπικό εισόδημα σε σύγκριση με άτομα που δεν πάσχουν από ΔΙ». Στη παρούσα μελέτη, το μέσο διάστημα μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης ήταν μεγαλύτερο από τα τέσσερα χρόνια, βραχύτερο παρόλα αυτά από αυτό των περισσότερων δημοσιευμένων μελέτων. Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που περιλαμβάνει 29 ιατρικά κέντρα από όλες τις ηπείρους, ο μέσος όρος της περιόδου μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της πρώτης γνωμάτευσης από ιατρό ή μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης αναφέρθηκαν ότι ήταν 2,3 και 7,2 έτη, αντίστοιχα.⁷ Σε μία άλλη διεθνή έρευνα από 14 χώρες αναφέρθηκε καθυστέρηση 10,2 ετών μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης.⁸ Ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια περιγράφουν βαρύτερη εικόνα ΔΙ ($p = 0,009$). Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με μια πρόσφατη μελέτη της ομάδας μας, στην οποία η νόσος του θυρεοειδούς και το ενεργό κάπνισμα σχετίζεται με πιο σοβαρή ΔΙ.⁹ Το θετικό οικογενειακό ιστορικό σχετίζεται επίσης με μεγαλύτερη καθυστέρηση στη διάγνωση, πιθανώς υποδηλώνοντας ότι η ΔΙ γίνεται αντιληπτή ως «φυσιολογική κατάσταση ζωής», με αποτέλεσμα να καθυστερεί η αναζήτηση ιατρικής αξιολόγησης.⁷

Οι Calao et al.⁶ απέδωσαν το χαμηλό ποσοστό

διάγνωσης της HS μεταξύ του γενικού πληθυσμού της Αυστραλίας στην αποκέντρωση της ιατρικής περίθαλψης, στην έλλειψη εξοικείωσης ορισμένων κλινικών ιατρών με την ασθένεια, και στο γεγονός ότι οι ασθενείς συνήθως δεν αναζητούν ιατρική βοήθεια για μονήρη επεισόδια ή αραιές υποτροπές των εξάρσεων.

Αν και η μεγαλύτερη καθυστέρηση στη θεραπεία περιεγράφηκε σε ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο,⁷ οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς στην έρευνά μας συμβουλευτήκαν γιατρό μέσα στους πρώτους δύο μήνες μετά την παρουσίαση των συμπτωμάτων. Φαίνεται ότι η έγκαιρη διάγνωση σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η θεραπεία δεν είναι πολύ αποτελεσματική σε ασθενείς με πιο σοβαρά συμπτώματα, τονίζεται η αναγκαιότητα για άμεση έναρξη της θεραπείας, η οποία μπορεί να τροποποιήσει τη φυσική πορεία της νόσου.

Συνολικά, οι δερματολόγοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην διάγνωση και θεραπεία της ΔΙ. Στη μελέτη μας το 85% των ασθενείς είχαν συμβουλευτεί έναν δερματολόγο και η διάγνωση έγινε από δερματολόγο σε περισσότερες από 70% των περιπτώσεων (σε σύγκριση με το 50% σε άλλες σειρές).⁶ Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία,⁶ διαπιστώσαμε επίσης ότι το ένα τρίτο των ασθενών είχε συμβουλευτεί πέντε γιατρούς για την κατάστασή του πριν την διάγνωση. Ενώ η πλειονότητα των ασθενών (52%) ανέφερε ότι παρακολουθούνται από δερματολόγο, το ένα τρίτο ότι δεν συνέχισαν την ιατρική τους παρακολούθηση από κανέναν ιατρό. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να αντικατοπτρίζουν μια συνολική απογοήτευση για την παρεχόμενη ιατρική περίθαλψη. Σύμφωνα με άλλες μελέτες, περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών αναφέρουν ότι η πρόσβαση σε δερματολόγο είναι δύσκολη ή πολύ δύσκολη.^{8,9} Στις ΗΠΑ, μόνο ένας στους πέντε ασθενείς με HS έχουν τακτική παρακολούθηση από δερματολόγο,¹⁰ αν και υπάρχει αυξημένη χρήση δομών υψηλού κόστους όπως το τμήμα επειγόντων περιστατικών και η ενδονοσοκομειακή περίθαλψη.¹¹

Στην παρούσα μελέτη, το ένα τέταρτο των ήδη διαγνωσμένων ασθενών ισχυρίστηκαν ότι δε γνώριζαν βασικές πληροφορίες για την νόσο τους και ήταν εντελώς αποπροσανατολισμένοι σχετικά με την παθοφυσιολογική της προέλευση. Αυτό τονίζει την αναγκαιότητα για καλύτερη εκπαίδευση για τη νόσο. Οι Παβόν Μπλάνκο et al.¹² συνέστησαν ότι η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να περιλαμβάνει τις πεποιθήσεις των ασθενών σχετικά με τα αίτια της ΔΙ.

Επιπλέον, μόνο το 20% των ασθενών ανέφεραν βελτίωση της υγείας τους μετά τη λήψη θεραπείας, υποδεικνύοντας μέτρια αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Έχουν επίσης αναφερθεί υψηλά ποσοστά δυσαρέσκειας σχετικά με την αγωγή και τους τρόπους θεραπείας (47% και 35%, αντίστοιχα).⁸

Επιβεβαιώσαμε τη συσχέτιση μεταξύ ΔΙ και μορφωτικού επιπέδου, αφού ασθενείς με ανώτερο μορφωτικό επίπεδο φαινόταν να αναφέρουν μια πιο ήπια ασθένεια. Αυτή η διαπίστωση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν καλύτερη και ταχύτερη πρόσβαση στην ιατρική περίθαλψη ή και στην πιθανά καλύτερη συμμόρφωση στην θεραπεία. Αν και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση^{13,14} είναι συχνή σε ασθενείς με ΔΙ, αυτό μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα της νόσου, λόγω της αδυναμίας απόκτησης ή διατήρησης μιας επικερδούς απασχόλησης.

Συμπερασματικά, η ΔΙ έχει αρνητική επίδραση στις επαγγελματικές δραστηριότητες, στη σεξουαλική ζωή, στην ψυχική υγεία και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της νόσου και του άγχους, της κατάθλιψης, της μοναξιάς και της κοινωνικής απομόνωσης έχει μελετηθεί εκτενώς.^{2,3} Τα δύο τρίτα των δικών μας ασθενών ανέφεραν πολύ χαμηλή ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με δημοσιευμένα δεδομένα, το 43% των ασθενών αναφέρει σημαντικό αντίκτυπο στη ζωή τους, ενώ το 14,5% αναφέρει ότι βιώνουν κάποιου βαθμού αναπηρία λόγω ΔΙ.⁸

Υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί της μελέτης που πρέπει να αναφερθούν. Πρώτον, η διάγνωση της ΔΙ έγινε από δερματολόγους και μη δερματολόγους γιατρούς, γεγονός που πιθανόν να οδήγησε σε μη βέλτιστη διάγνωση σε ορισμένες περιπτώσεις. Ωστόσο, η διάγνωση της ΔΙ βασίζεται σε κριτήρια και κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν από διεθνείς επιστημονικές εταιρείες και δεδομένου ότι η νόσος διαγιγνώσκεται συχνότερα σήμερα, οι γιατροί, δερματολόγοι και μη, φαίνεται να εξοικειώνονται περισσότερο με την ασθένεια. Ως εκ τούτου, γίνεται κοινή πρακτική για τη ΔΙ η διάγνωση και από μη δερματολόγους ιατρούς.

Παρόμοια με άλλες χρόνιες ασθένειες όπως η ψωρίαση και το έκζεμα, η ΔΙ είναι χρονοβόρα και δαπανηρή νόσος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΔΙ είναι υποθεραπευμένη ασθένεια δεδομένου ότι αναφέρθηκε σημαντική δυσαρέσκεια από τους ασθενείς, οι οποίοι αισθάνονται ότι η ασθένειά τους δε διαχειρίζεται και δεν ελέγχεται κατάλληλα, παρόλο που ξοδεύουν πολύ χρόνο και κόπο για τη θεραπεία τους.

Πρωιμότερη διάγνωση της νόσου, καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών, καλύτερη εκπαίδευση των ιατρών και πιο αποτελεσματικές θεραπείες φαίνεται να είναι απολύτως απαραίτητα για την αντιμετώπιση της νόσου. Αν και έχει διεξαχθεί εκτενής έρευνα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας πολλών διαφορετικών φαρμάκων και θεραπειών για τη θεραπεία της ΔΙ, απαιτούνται περαιτέρω τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές για να εγκατασταθούν πιο αποτελεσματικές θεραπείες για αυτήν την ασθένεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Liakou A, Kontochristopoulos G, Agiasofitou E, Tsantes AG, Papadakis M, Marnelakis I, et al. Colchicine improves clinical outcomes and quality of life in Hidradenitis Suppurativa Patients: A retrospective study. *J Clin Med* 2021;10:4742.
2. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of life and psychosocial implications in patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2016;232:687-91.
3. Janse IC, Deckers IE, van der Maten AD, Evers AWM, Boer J, van der Zee HH, et al. Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: A multicentre cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2017;176:1042-7.
4. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier J, Revuz J; Quality of Life Group of the French Society of Dermatology. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: A study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:621-3.
5. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: A Canadian study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:61-5.
6. Calao M, Wilson JL, Spelman L, Billot L, Rubel D, Watts AD, et al. Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PLoS One* 2018; 13:e0200683.
7. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* 2015;173:1546-9.
8. Garg A, Neuren E, Cha D, Kirby JS, Ingram JR, Jemec GBE, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey of impact and healthcare needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:366-76.
9. Liakou AI, Kontochristopoulos G, Marnelakis I, Tsantes AG, Papadakis M, Alevizou A, et al. Thyroid disease and active smoking may be associated with more severe Hidradenitis Suppurativa: Data from a prospective cross sectional single-center study. *Dermatology* 2021;237:125-30.
10. Garg A, Lavian J, Strunk A. Low utilization of the dermatology

- logy ambulatory encounter among patients with Hidradenitis Suppurativa: A population-based retrospective cohort analysis in the USA. *Dermatology* 2017;233:396-8.
11. Khalsa A, Liu G, Kirby JS. Increased utilization of emergency department and inpatient care by patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:609-14.
 12. Pavon Blanco A, Turner MA, Petrof G, Weinman J. To what extent do disease severity and illness perceptions explain depression, anxiety and quality of life in hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol* 2019;180:338-45.
 13. Deckers IE, Janse IC, van der Zee HH, Nijsten T, Boer J, Horvath B, et al. Hidradenitis suppurativa (HS) is associated with low socioeconomic status (SES): A cross-sectional reference study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:755-9.
 14. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Association of low socioeconomic status with Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol* 2018;154:1086-8.

Αλληλογραφία: Α. Λιάκου

Ακ. Υπότροφος, ΕΚΠΑ,
Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων,
Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός"
email:a.i.liakou@googlemail.com

ΛΙΠΙΚΑΡ ΒΑΥΜΕ AP+M

ΤΟ 1^ο ΜΑΛΑΚΤΙΚΟ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΒΙΟΦΙΛΜ ΤΟΥ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΥ* ΓΙΑ ΝΑ ΕΞΙΣΟΡΡΟΠΗΣΕΙ ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΑ ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

ΛΙΠΙΚΑΡ
ΒΑΥΜΕ AP+M



ΛΙΠΙΚΑΡ
ΒΑΥΜΕ LIGHT AP+M



NEO

Ανάλαφρη
υφή

> ΚΑΤΑ
ΤΟΥ ΚΝΗΣΜΟΥ

> ΜΕΙΩΝΕΙ
ΤΟΝ ΠΟΝΟ

> ΑΠΟΤΡΕΠΕΙ
ΤΙΣ ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ



ΝΕΟΓΝΑ
& ΒΡΕΦΗ



ΠΑΙΔΙΑ



ΕΝΗΛΙΚΕΣ

* In vitro αξιολόγηση της αποίκησης του *S.aureus* σε ανασυσταμένο δέρμα ύστερα από εφαρμογή Microresyl.

Η ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

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.

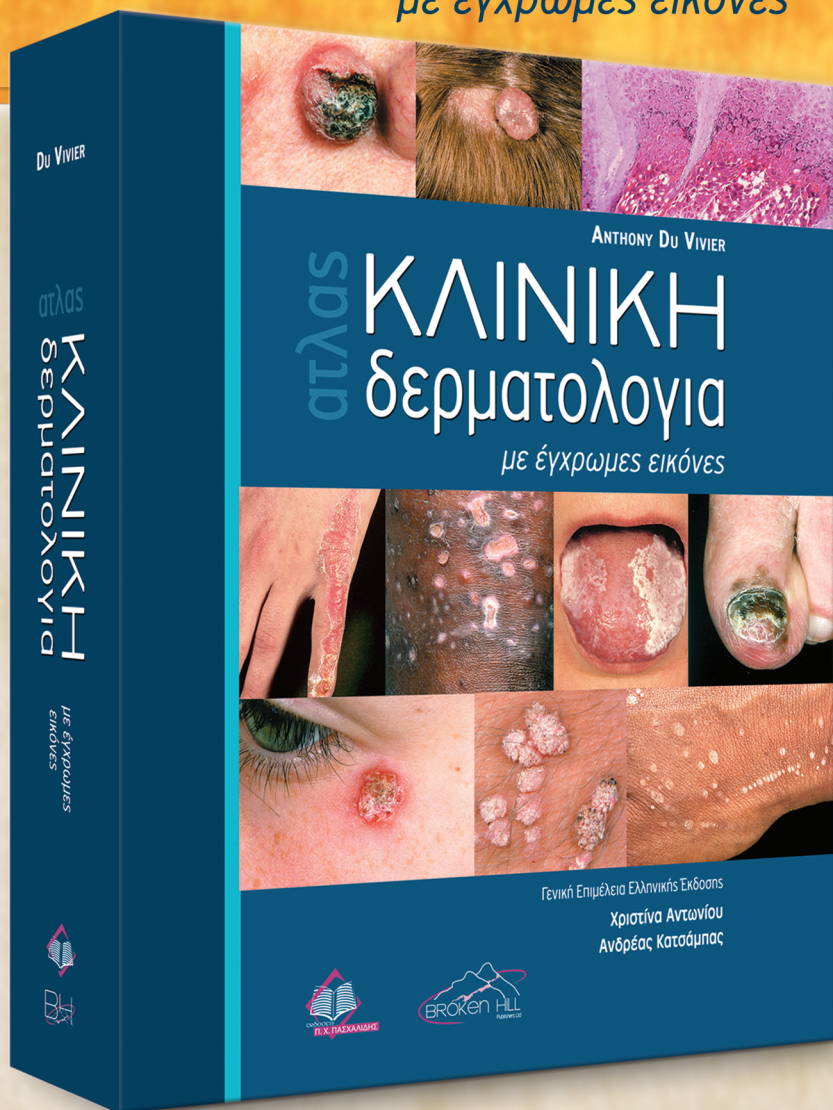
Συνοδευτική επιστολή παραχώρησης copyright

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.

ANTHONY DU VIVIER

ατλας ΚΛΙΝΙΚΗ δερματολογία

με έγχρωμες εικόνες



Διάσταση: 25 x 30 • Σελίδες: 856 • ISBN: 978-960-489-297-6 • Τιμή: 105 €

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- κεφ. 1 Η δερματολογική διάγνωση
- κεφ. 2 Η δομή και η λειτουργία του φυσιολογικού δέρματος
- κεφ. 3 Έκζεμα
- κεφ. 4 Δερματίτιδα εξ επαφής
- κεφ. 5 Ψωρίαση
- κεφ. 6 Ροδόχρους πιτυρίαση και ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση
- κεφ. 7 Ομαλός λειχήνας και Λειχηνοειδή εξανθήματα
- κεφ. 8 Σπίλοι και αναπτυξιακές ανωμαλίες
- κεφ. 9 Καλοήθεις όγκοι του δέρματος
- κεφ. 10 Δερματικός καρκίνος εκτός του κακοήθους
- κεφ. 11 Σπίλοι και μελάνωμα
- κεφ. 12 Σπογγοειδής μυκητίαση και λεμφούπερπλαστικά
- κεφ. 13 Βακτηριακές και σπειροχαιτικές λοιμώξεις δέρματος
- κεφ. 14 Ιογενείς λοιμώξεις του δέρματος
- κεφ. 15 Επιτολής μυκητιάσεις του δέρματος
- κεφ. 16 Παρασιτώσεις του δέρματος
- κεφ. 17 Τροπικά νοσήματα (λοιμώξεις) του δέρματος
- κεφ. 18 Παθήσεις του δέρματος από υπερευαισθησία
- κεφ. 19 Πομφολυγώδη νοσήματα
- κεφ. 20 Νοσήματα που οφείλονται σε διαταραχές ανάπτυξης του δέρματος
- κεφ. 21 Νοσήματα του συνδετικού - αγγειακού ιστού
- κεφ. 22 Συστηματικά νοσήματα και δέρμα
- κεφ. 23 Δερματικές εκδηλώσεις κυκλοφορικών διαταραχών
- κεφ. 24 Παθήσεις των Σμηγματογόνων, Ιδρωτοποιών
- κεφ. 25 Παθήσεις των ονύχων
- κεφ. 26 Παθήσεις του τριχωτού της κεφαλής και των τριχών
- κεφ. 27 Διαταραχές της μελάγχρωσης του δέρματος
- κεφ. 28 Ψυχοσωματικά νοσήματα του δέρματος
- κεφ. 29 Παθήσεις της νεογνικής και της νηπιακής περιόδου
- κεφ. 30 Εγκυμοσύνη και γυναικείες παθήσεις
- κεφ. 31 Διαφορική διάγνωση
- κεφ. 32 Γλυκοκορτικοστεροειδή

Ο Άτλαντας της Κλινικής Δερματολογίας περιλαμβάνει μία συλλογή με πάνω από 2.500 έγχρωμες εικόνες συχνών δερματικών παθήσεων που συνοδεύονται από μία σειρά κειμένων πάνω στα κλινικά τους χαρακτηριστικά. Το βιβλίο αυτό προκαλεί το ενδιαφέρον τόσο των γενικών ιατρών όσο και των Δερματολόγων.

Αναλύεται κάθε νοσολογική κατάσταση και προσδιορίζεται η αιτιολογία της, τα κλινικά χαρακτηριστικά και η ιστοπαθολογία της.

Περιλαμβάνονται κεφάλαια που αφορούν τις δερματικές εκδηλώσεις των αντιδραστικών, των αναπτυξιακών και των συστηματικών νοσολογικών καταστάσεων που αφορούν κυρίως του Δερματολόγου.

Υπάρχει εκτεταμένη αναφορά στους σπίλους, το κακόηθες μελάνωμα και σε άλλους δερματικούς όγκους, για χάρη του Χειρουργού.

Υπάρχουν επίσης κεφάλαια που αφορούν τις δερματικές παθήσεις των γυναικών (συμπεριλαμβάνονται αυτές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) και στις δερματικές παθήσεις της νηπιακής ηλικίας.

Τέλος σε μια προσπάθεια να βοηθηθεί η διάγνωση, δίνεται μία σειρά φωτογραφιών που απεικονίζουν παθήσεις που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση ενός εξανθήματος, που, κατά κύριο λόγο, προσβάλλει μία ειδική περιοχή του ανθρώπινου σώματος (π.χ. το πρόσωπο ή τη βουβωνική περιοχή).

ΕΡΔΟΣΕΙΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

BROKEN HILL
PUBLISHERS

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Βιβλιοπωλείο Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αθήνα, ΤΚ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 -210 7793 012, Fax.: 210 7759 141

email: info@inbooks.gr, site: www.inbooks.gr

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Εμβρυολογία-Ανατομία του Δέρματος/Φυσιολογία του Δέρματος/Κλινική Εξέταση του Δέρματος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ιογενείς Νόσοι/Βακτηριακές Νόσοι/Μυκητιασικές Λοιμώξεις/Νόσοι από Πρωτόζωα και Παράσιτα/Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΑΠΟ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Φωτοδερματοπάθειες/Μεταβολικές Νόσοι/Φαρμακευτικές Αντιδράσεις/Διαταραχές Μελάγχρωσης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ - ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αλλεργικές Νόσοι/Δερματίτιδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Βηλατιδολεπιδώδεις Νόσοι/Οζώδες Ερύθημα/Κοκκιωματώδεις και Νεκροβιτικές Δερματικές Νόσοι/Κνησμός και Κνήφη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΝΟΣΟΙ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

Νόσοι Τριχών/Νόσοι Τριχικού Θυλάκου/Νόσοι Τριχοσμηγματογόνων Αδένων/Νόσοι Εκκρινών Αδένων/Νόσοι Αποκρινών Αδένων/Νόσοι Ονύχων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ-ΑΓΓΕΙΤΙΔΕΣ

Νόσοι Αγγείων - Κοιλιγαγόνου/Αυτοάνοσες Πομφολυγώδεις Νόσοι/Αγγειίτιδες/Ουδετεροφιλικές Δερματοπάθειες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ

Φλεβικά Έλκη/Αγγειακοί Όγκοι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ - ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Μελανοκυτταρικοί Όγκοι/Επιδερμικοί Όγκοι/Μαστοκυτταρώσεις/Διαταραχές Ιστικοκυττάρων και Μακροφάγων/Δερματικά Λεμφώματα και Λευχαιμία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Νευροϊνωμάτωση/Οζώδης Σκλήρυνση/Ιχθυάσεις/Μελάγχρωματική Ξηροδερμία/Πομφολυγώδης Επιδερμίδαση/Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα/Νόσος Darier/Πέμφιγα Hailey-Hailey

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Λευκοπλάκια/Νοσήματα Γλώσσας/Αφθώδης Στοματίτις/Κακοήθη Νεοπλασμάτα Στόματος/Εκδηλώσεις Συστηματικών Νόσων στο Στόμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Δερματοπάθειες της Εγκυμοσύνης/Δερματικά Εξανθήματα Παιδικής Ηλικίας/Γηριατρική Δερματολογία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Παρασιτικές Ψευδαισθήσεις/Προκλητές Δερματοπάθειες/Αφροδισιοφοβία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δερματοσκόπηση/Βιοψία/Τοπική και Στελεχειαία Αναισθησία/Ηλεκτροχειρουργική/Κρυοχειρουργική/Φωτοθεραπεία/-Μικρογραφική Χειρουργική Mohs/Εκδοχα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

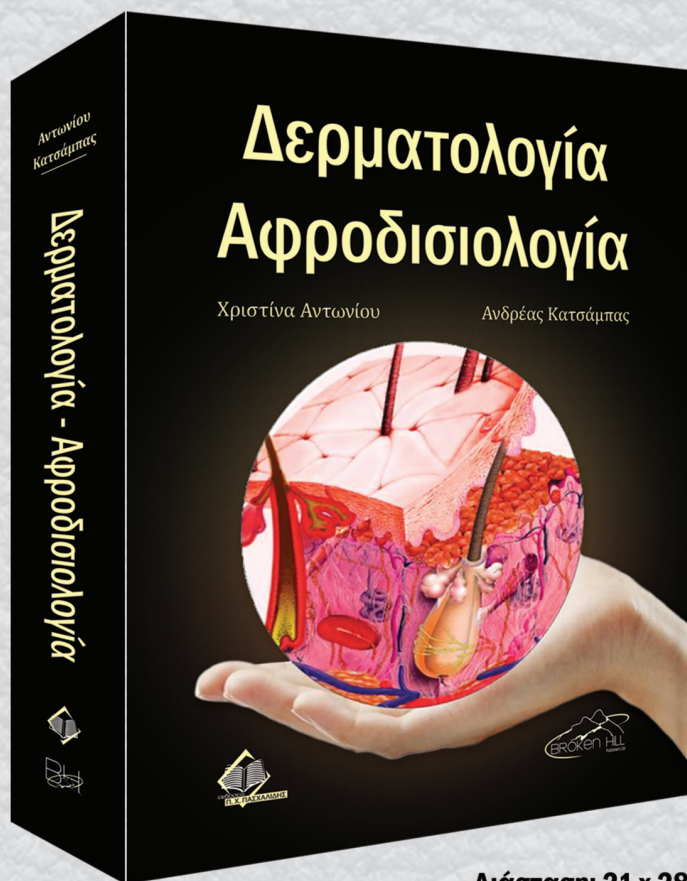
Lasers/Δερματικά Εμφυτεύματα/Βοτουλινική Τοξίνη/Χημική Απολέπιση/Λιποαναρρόφηση/Μεσοθεραπεία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 16: ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τοπική Θεραπεία/Συστηματική Θεραπεία

Δερματολογία Αφροδισιολογία

Χριστίνα Αντωνίου Ανδρέας Κατσάμπας



Διάσταση: 21 x 28

Σελίδες: 1032

isbn: 978-9963-716-48-7

Τιμή: €250

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Εκδόσεις 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



εκδόσεις

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΕΞΙΚΟ
ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ



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

Καρδιά και Δέρμα

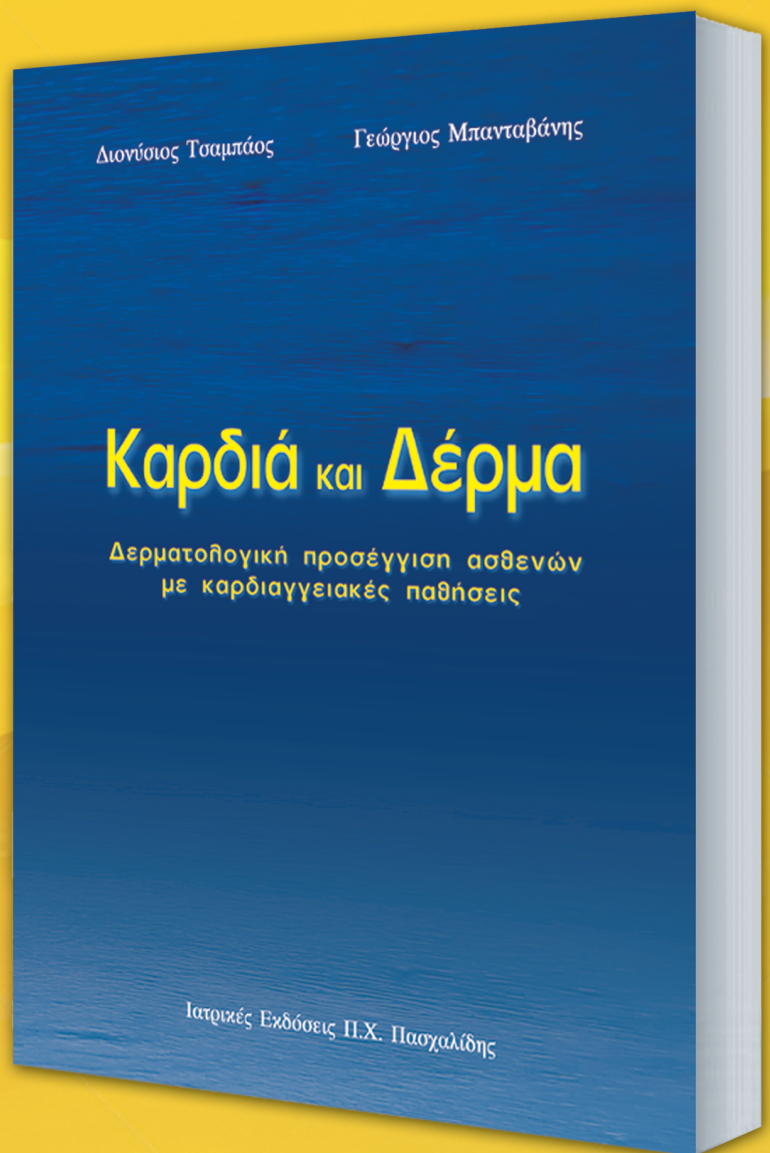
Δερματολογική Προσέγγιση Ασθενών με Καρδιακές Παθήσεις

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



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος. Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) που παρασκευάζεται σε κώτταρα αούθηκης κινεζικού κριτικού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Ψωρίαση κατά πλάκας. Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. **Ψωριασική αρθρίτιδα:** Το Tremfya, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία σε μία προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο (DMARD). **Αντενδείξεις:** Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ. ενεργή ψωμάτιωση, βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ληηλασιμότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ληηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Λοιμώξεις:** Το guselkumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράσει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοιμώξεως. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράσει η λοίμωξη. **Αξιολόγηση προ-θεραπείας για ψωμάτιωση:** Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη ψωμάτιωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν guselkumab θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεδειγμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα της TB πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας. **Υπερευαισθησία:** Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο Αντιβιόμηνες ενέργειες). Ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του guselkumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία. **Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινάσεων:** Σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q4w σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q8w ή εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο Αντιβιόμηνες ενέργειες). Κατά τη συντονισμένη παρακολούθηση του guselkumab q4w στην ψωριασική αρθρίτιδα, συστάθηκε η αξιολόγηση των ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας και εφεξής, σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση των ασθενών. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης ηπατικής (ALT) ή της αστασιτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και πιθανολογείται φαρμακοεπηρεαζόμενη ηπατική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου αποκλειστεί αυτή η διάγνωση. **Αυτοσπαστικές:** Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεδειγμένο ολοκλήρωμα όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανιστικά εμβόλια. Πριν τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βλαήττα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συντονιστές θα πρέπει να συμβουλευτούν την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό. **Αντιβιόμηνες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, περίπου στο 14% των ασθενών στις κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Στον Πίνακα 1 παρέχεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα, καθώς και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικών συστημάτων του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνήθη: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από τον ιδίο του απλού έρπητα
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις τριχοφυτίας
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Όχι συχνές	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Κνίδωση
	Όχι συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδέσμου ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Όχι συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: **Τρανσαμινάσες αυξημένες:** Σε δύο Φάσεις III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, ανεπιθύμητα συμβάντα αυξημένων τρανσαμινάσεων (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, υπερτρανσαμινασαιμία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (8,6% στην ομάδα q4w και 8,3% στην ομάδα q8w) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6%). Μέχρι το 1 έτος, ανεπιθύμητα συμβάντα αυξημένων τρανσαμινάσεων (όπως παραπάνω) αναφέρθηκαν στο 12,9% των ασθενών στην ομάδα q4w και στο 11,7% των ασθενών στην ομάδα q8w. Με βάση τη εργαστηριακές αξιολογήσεις, οι περισσότερες αυξήσεις των τρανσαμινάσεων (ALT και AST) ήταν $\leq 3 \times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Οι αυξήσεις τρανσαμινάσεων από > 3 έως $\leq 5 \times$ ULN και $> 5 \times$ ULN ήταν χαμηλές σε συχνότητα και εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα του guselkumab q4w σε σύγκριση με την ομάδα του guselkumab q8w (Πίνακας 2). Παρόμοιο μοτίβο συχνότητας ανά επίπεδο βαρύτητας και ανά ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε μέχρι το τέλος της διάρκειας 2 ετών, Φάσης III κλινικής μελέτης για την ψωριασική αρθρίτιδα.

	Μέχρι την εβδομάδα 24 ^a			Μέχρι το 1 έτος ^b	
	Εικονικό φάρμακο N=370 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
>1 έως $\leq 3 \times$ ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 έως $\leq 5 \times$ ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 \times ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 έως $\leq 3 \times$ ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 έως $\leq 5 \times$ ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 \times ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδος
^b ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη της μελέτης και μετατάχθηκαν σε guselkumab δεν συμπεριλαμβάνονται
^c αριθμός ασθενών με τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης για τη συγκεκριμένη εργαστηριακή εξέταση εντός της χρονικής περιόδου

Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, μέχρι το 1 έτος, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινάσεων (της ALT και της AST) για τη δόση του guselkumab q8w ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε για τη δόση του guselkumab q4w στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι τα 5 έτη, η επίπτωση της αύξησης των τρανσαμινάσεων δεν αυξήθηκε ανά έτος θεραπείας με guselkumab. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινάσεων ήταν $\leq 3 \times$ ULN. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινάσεων ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. **Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων:** Σε δύο Φάσεις III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, το ανεπιθύμητο συμβάν του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (0,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%). Μέχρι το 1 έτος, το ανεπιθύμητο συμβάν του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν guselkumab. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων αίματος ήταν ήπια, παροδική, δεν σχετίστηκε με λοίμωξη και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. **Γαστρεντερίτιδα:** Σε δύο Φάσεις III κλινικές μελέτες της ψωρίασης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 264, το 5,8% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του guselkumab έως την Εβδομάδα 264. Τα ποσοστά γαστρεντερίτιδας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης. **Αντιδράσεις της θέσης ένεσης:** Σε δύο Φάσεις III κλινικές μελέτες της ψωρίασης έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το guselkumab και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο σχετίστηκαν με αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Έως την Εβδομάδα 264, το 0,4% των ενέσεων guselkumab σχετίστηκαν με αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και μία οδήγησε σε διακοπή του guselkumab. Σε δύο Φάσεις III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας έως την Εβδομάδα 24, ο αριθμός των συμμετεχόντων που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν χαμηλός και ελαφρώς υψηλότερος στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 5 (1,3%) συμμετέχοντες στην ομάδα του guselkumab q8w, 4 (1,1%) συμμετέχοντες στην ομάδα του guselkumab q4w και 1 (0,3%) συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας συμμετέχων διέκοψε το guselkumab λόγω αντίδρασης της θέσης ένεσης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των κλινικών μελετών της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι το 1 έτος, το ποσοστό των συμμετεχόντων που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν 1,6% και 2,4% στις ομάδες του guselkumab q8w και q4w αντίστοιχα. Συνολικά, το ποσοστό των ενέσεων που σχετίστη με αντιδράσεις της θέσης ένεσης που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης. **Ανοσογονικότητα:** Η ανοσογονικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια ενιασμένη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία. Σε συγκριτικές αναλύσεις Φάσης III και Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, 5% (n=145) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab ανέπτυξαν αντίσωμα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντίσωμα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντίσωμα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab. Σε συγκριτικές Φάσεις III αναλύσεις σε ασθενείς με ψωρίαση, περίπου το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντίσωμα έναντι του φαρμάκου σε έως 264 εβδομάδες θεραπείας. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντίσωμα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,76% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντίσωμα έναντι του φαρμάκου δεν συσχέτιστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων της θέσης ένεσης. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογίων 284, GR-15562 Χολογρός, Αθήνα. Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/17/1234/002 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 15 Ιουλίου 2022. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΣΥΣΤΕΛΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
INJ.SOL. 100MG/1ML	BT x 1 PF. PEN x 1ML	1.511,17 €	1.848,39 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλώ επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 8090000.