

ΤΟΜΟΣ 35 • ΤΕΥΧΟΣ 1
VOLUME 35 • No 1

Ιανουάριος - Μάρτιος
January - March
2024

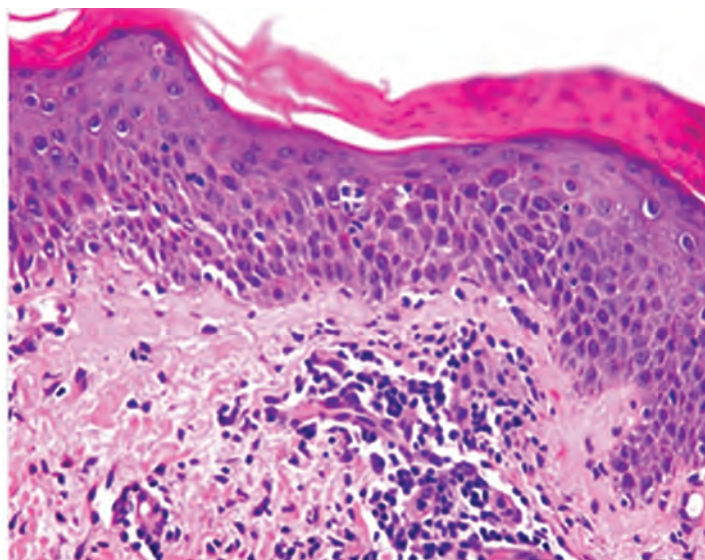
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

HELLENIC DERMATO-VENEREOLOGICAL REVIEW



Τριμηνιαία Έκδοση
Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

Quarterly Edition
"A. Syggros" Hospital



Επεξεργασία - Εκτύπωση



C-M-Y-K Graphic Design Studio ΕΠΕ
4-8 Tetrapoleos St, Athens, 11527
TelQ 0030.210-7489411
Fax: 0030.210-7759421

ISSN: 1105-3828

Διεύθυνση

Ι. Δραγούμη 5, Καισαριανή, Αθήνα 161 21
Τηλ: 210-7210839, Fax: 210-7211122

Address

Ι. Dragoumi 5, Kaisariani, Athens 161 21
Tel: +3210-7210839, Fax: 210-7211122

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).

ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ

Συντάκτης

Στρατηγός Α.

Βοηθοί Συντάκτη

Νικολαΐδου Η.

Γρηγορίου Σ.

Επιμέλεια Παραγωγής

Κόκλα Γ.

Επίτιμοι Συντάκτες

Κατσάμπας Α.

Αντωνίου Χ.

Ρηγόπουλος Δ.

Συντακτική Επιτροπή

Απάλα Ζ.

Βακιρλής Ε.

Βλαδένη Τ.

Γαϊτάνης Γ.

Γεωργίου Σ.

Γκάγκαρη Ε.

Δασκαλάκης Ε.

Ευαγγέλου Γ.

Ζαφειρίου Ε.

Ζουριδάκη Ε.

Ιωαννίδης Δ.

Καρπούζης Α.

Κατούλης Α.

Κρασάγκη Kruger Σ.

Λαζαρίδου Ε.

Λάλλας Α.

Μπεφόν Α.

Παναγάκης Π.

Παπαδαυίδ Ε.

Παπακωνσταντής Μ.

Παπουτσάκη Μ.

Πατματζή Ε.

Πατσάτση Κ.

Πολυδώρου Δ.

Ποτουρίδου Ε.

Σωτηρίου Ε.

Τάγκα Α.

Χασάπη Β.

Συντάκτες Ενοτήτων

Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

Νικολαΐδου Η., Παπαρίζος Β.

Βασική και μεταφραστική έρευνα στη Δερματολογία

Κρασάγκης Κ., Παπαδαυίδ Ε.

Δερματοχειρουργική – Επεμβατική

και Αισθητική Δερματολογία

Κατσαντώνης Ι., Μπαγεώργου Φ.

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

Στεφανάκη Ε., Σουρά Ε.

Κλινική Δερματολογία

Ζουριδάκη Ε., Παπουτσάκη Μ., Πολίτου Μ.

Δερματολογία Παιδων

Ρεμουντάκη Ε., Στεφανάκη Χ.

Αναφορές κλινικών περιστατικών

Νικολάου Β.

Επιδημιολογία - Κατευθυντήριες οδηγίες

Δεσινιώτη Κ.

Quiz – Εικόνες στη Δερματολογία

Λιοπύρης Κ.

Εκπαιδευτικές εκδηλώσεις – Συνέδρια

Κόκλα Γ.

Ιδιοκτησία

Εφορεία Νοσοκομείου «Α. Συγγρός»

Κληροδότημα Ιφ. Συγγρούς

CONTRIBUTORS

Editor

Stratigos A.

Associate Editors

Nikolaidou H.

Gregoriou S.

Developmental Editor

Kokla G.

Honorary Editors

Katsambas A.

Antoniou Ch.

Rigopoulos D.

Editorial Board

Apala Z.

Vakirlis E.

Vladeni T.

Gaitanis G.

Georgiou S.

Gagari E.

Daskalakis E.

Evagellou G.

Zafiriu E.

Zouridaki E.

Ioannidis D.

Karpouzis A.

Katoulis A.

Krasagaki Kruger S.

Lazaridou E.

Lallas A.

Befon A.

Panagakis P.

Papadavid E.

Papakonstantis M.

Papoutsaki M.

Patmatzi E.

Patsatsi K.

Polidorou D.

Potouridou E.

Sotiriou E.

Taga A.

Chasapi V.

Section Editors

Sexually Transmitted Diseases

Nikolaidou H., Paparizos V.

Basic and translational research in Dermatology

Krasagakis K., Papadavid E.

Dermatology - Interventional

and Aesthetic Dermatology

Katsantonis I., Bageorgou G.

Literature Update

Stefanaki E., Soura E.

Clinical Dermatology

Zouridaki E., Papoutsaki M., Politou M.

Pediatric Dermatology

Remoundaki E., Stefanaki Ch.

Clinical case reports

Nikolaou V.

Epidemiology - Guidelines

Desinioti Ch.

Quiz – Images in Dermatology

Λιοπύρης Κ.

Educational events - Conferences

Kokla G.

Property

Foundation of I.A. Sygros

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο Σύνταξης5
Ηλέκτρα Νικολαΐδου, Βασίλειος Παπαρίζος

» ΑΡΘΡΑ ΓΝΩΜΗΣ

AIDS και Δερματολογία - Αφροδισιολογία7
Βασίλειος Παπαρίζος, Βαρβάρα Βασάλου

Εμβόλιο mRNA: Η νέα προσέγγιση στη
 θεραπεία του μελανώματος11
Γεωργία Σκαραφίγκα, Αλέξανδρος Στρατηγός

Μικρογραφική Χειρουργική κατά Μόους
 (Μόους Μικρογραφική Χειρουργική-MMX,
 Mohs Micrographic Surgery - MMS):
 Υπάρχει ανάγκη και είναι εφικτή η εφαρμογή
 της στην Ελλάδα;15
Δέσποινα Εξαδακτύλου

» ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

Αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας ακμής με
 χρήση δύο προϊόντων με κεραμίδια και
 σαλικυλικό οξύ ως συμπληρωματική αγωγή21
*Ασπασία Ζαχαρή, Μαρία Κοσμάδακη, Γιώργος Λάριος,
 Βασιλική Πανταζή, Δημήτρης Σγούρος*

Αντιμετώπιση της ακμής με χρήση ενός
 προϊόντος με βάση το σαλικυλικό και το
 γλυκολικό οξύ39
*Ουρανία Ευθυμίου, Αντώνιος Κανελλέας,
 Ειρήνη Κυρμανίδου, Ειρήνη Καπνιάρη, Χριστίνα Κεμανετζή,
 Αικατερίνη-Ευαγγελία Μούστου, Δημήτριος Ιωαννίδης*

» ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Θεραπευτικό πρωτόκολλο που συνδυάζει την
 τοπική αγωγή και την εφαρμογή laser, για την
 αντιμετώπιση περιστατικού με κηλιδώδη
 υπερμελάγχρωση49
Αναστασία Τζούμα

Εν τω βάθει μυκητίαση – Παρουσίαση
 περιστατικού με οζίδια και πλάκες55
*Ιωάννα Λάκουρα, Βασίλειος Παπαρίζος,
 Βαρβάρα Βασάλου, Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός*

CONTENTS

Editorial5
Ilectra Nicolaidou, Vasileios Paparizos

» EDITORIALS

AIDS and Dermatology - Venereology7
Vasilios Paparizos, Varvara Vasalou

mRNA cancer vaccine: A new therapeutic
 strategy for melanoma treatment11
Georgia Skarafigka, Alexandros Stratigos

Mohs Micrographic Surgery (MMS):
 Is there a necessity and is it
 possible to implement
 the technique
 in Greece?15
Despina Exadaktylou

» ORIGINAL ARTICLES

Treatment of mild/moderate acne using two
 products containing ceramides and salicylic acid
 as adjunctive therapy21
*Aspasia Zahari, Maria Kosmadaki, Dimitris Sgouros,
 Giorgios Larios, Vassiliki Pantazi*

Treatment of acne using adjunctive therapy
 or monotherapy with a salicylic and glycolic
 acid-based product39
*Ourania Efthymiou, Antonios Kanelleas, Eirini Kyrmanidou,
 Eirini Kapniari, Christina Kemanetzi,
 Aikaterini-Evangelia Moustou, Demetrios Ioannidis*

» CASE PRESENTATION

Therapeutic protocol based on topical
 medication and laser, for the treatment
 of a patient with macular
 hyperpigmentation49
Anastasia Tzouma

Deep Mycosis – Case Presentation with nodules
 and plaques55
*Ioanna Lakoura, Vasilios Paparizos, Varvara Vasalou,
 Alexandros Stratigos*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Γενικευμένο ερπητόμορφο εξάνθημα σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή με δυσμενή κατάληξη	59
<i>Κανέλλα Καλαποθάκου, Αγγελική Μερεντίτη, Ευγενία Σταυροπούλου, Αγγελική Κωνσταντέλου, Νικόλαος Κατσούλας, Πηνελόπη Κορκολοπούλου, Δέσποινα Εξαδακτύλου</i>	
Παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση με αρθρική συμμετοχή (σύνδρομο SAPHO/Sonozaki) και παράδοξη αντίδραση σε anti-IL17A	63
<i>Ιωάννα Γκιαουράκη, Δημήτριος Μυλωνάκης, Μαρία-Πωλίνα Κωνσταντίνου, Sabine-Elke Kruger-Krasagakis, Δημήτριος Χουστουλάκης, Ελένη Λαγουδάκη, Κωνσταντίνος Κρασάγκης</i>	
» ΠΡΟΣΕΧΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	69
» ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	71

CONTENTS

Generalized herpetiform rash in an immunocompromised patient with an unfavorable outcome	59
<i>Kanella Kalapothakou, Aggeliki Merentiti, Evgenia Stavropoulou, Aggeliki Konstantelou, Nikolaos Katsoulas, Penelope Korkolopoulou, Despina Exadaktylou</i>	
Palmoplantar pustulosis with articular involvement (SAPHO/Sonozaki syndrome) and paradoxical reaction to anti-IL17A	63
<i>Ioanna Gkiaouraki, Dimitrios Mylonakis, Sabine-Elke Kruger-Krasagakis, Dimitrios Houstoulakis, Maria-Polina Konstantinou, Eleni Lagoudaki, Konstantinos Krasagakis</i>	
» UPCOMING DERMATOLOGY CONFERENCES	69
» GUIDELINES FOR AUTHORS	71



Προς τους Συναδέλφους και Αναγνώστες



Με ιδιαίτερη χαρά μοιραζόμαστε μαζί σας την *Επιθεώρηση* Ιανουαρίου-Μαρτίου 2024. Στα άρθρα γνώμης περιλαμβάνονται ένα άρθρο ανασκόπηση για τα διαγνωστικά σημεία του HIV/AIDS από τους συναδέλφους Β. Παπαρίζο και Β. Βασσάλου, ένα άρθρο σχετικά με τη μικρογραφική χειρουργική MOHS από τη Δ. Εξαδακτύλου που θέτει και το επίκαιρο ερώτημα αν έχει έρθει η ώρα για την ευρύτερη εφαρμογή της στην Ελλάδα, καθώς και μία συνοπτική περιγραφή των νέων εμβολίων mRNA έναντι του καρκίνου από τους κ. Γ. Σκαραφίγκα και Α. Στρατηγό τα οποία διερευνώνται σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με ιδιαίτερα ευοίωνες προοπτικές, σύμφωνα με αρχικές κλινικές μελέτες. Ακολουθούν τα πρωτότυπα άρθρα και τα ενδιαφέροντα περιστατικά που διανθίζουν την ύλη της *Επιθεώρησης* με νέα ερευνητικά στοιχεία και πρακτικά διδάγματα για τη καθημερινή κλινική πρακτική.

Καθώς περνάμε από το χειμώνα προς στην άνοιξη θα πληθαίνουν και οι συναντήσεις μας στις προγραμματισμένες εκδηλώσεις της ΕΔΑΕ, των Δερματολογικών Κλινικών και άλλων εκπαιδευτικών φορέων (δες ανακοινώσεις συνεδρίων στη σελίδα 69). Με την ευκαιρία αυτή θα ήθελα να υπενθυμίσω ότι η *Επιθεώρηση* αποτελεί μια σταθερή πηγή γνώσεων στα πλαίσια της συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης αλλά και των ραγδαίων εξελίξεων στο χώρο της Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας. Για κάθε εργασία, έρευνα, μελέτη, ανασκόπηση ή τεκμηριωμένη αναφορά απόψεων επί επιστημονικών θεμάτων, η *Επιθεώρηση* θα αποτελεί ένα φιλόξενο χώρο για την μετάδοσή τους στη δερματολογική και ιατρική κοινότητα. Σας προσκαλώ λοιπόν να υποβάλλετε προς δημοσίευση το έργο σας στην *Επιθεώρηση*!

Καλή ανάγνωση!!

Α. Στρατηγός
Εκδότης

Στοιχεία επικοινωνίας και υποβολής άρθρων:

κ. Γεωργία Κόκλα, email: grgkokla@yahoo.gr και τηλέφωνο 210.72.10.839

Το επόμενο τεύχος (Απριλίου-Ιουνίου 2024) θα κυκλοφορήσει αρχές Ιουλίου 2024 με καταληκτική ημερομηνία υποβολής άρθρων από τους ενδιαφερόμενους την 1η Ιουνίου 2024.

ΑΝΑΠΤΥΧΘΗΚΕ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΥΣ

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ



ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

3 απαραίτητα κεραμίδια
φυτικής προέλευσης
όμοια με αυτά του δέρματος



48 ΩΡΗ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ*

Τεχνολογία MVE για
σταδιακή απελευθέρωση
των συστατικών

* Κλινική μελέτη 4 εβδομάδων, 53 άτομα με ξηρό έως πολύ ξηρό δέρμα.



AIDS και Δερματολογία - Αφροδισιολογία

Βασίλειος Παπαρίζος¹, Βαρβάρα Βασάλου²

¹Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

²Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, επιμελήτρια Β, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

AIDS and Dermatology - Venereology

Vasilios Paparizos¹, Varvara Vasalou²

¹Dermatologist-Venereologist

²Dermatologist-Venereologist, registrar, "A. Syggros" Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περισσότερα από 85 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί μέχρι σήμερα από τον HIV, με κύρια οδό μετάδοσης την σεξουαλική επαφή. Το AIDS είναι λοιπόν ένα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενο Νόσημα (ΣΜΝ), και μάλιστα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την Δερματολογία-Αφροδισιολογία. Η σεξουαλική συμπεριφορά υψηλού κινδύνου καθιστά το άτομο ευάλωτο σε HIV λοίμωξη, αλλά και σε άλλα ΣΜΝ. Περαιτέρω, εκδηλώσεις από το δέρμα και τους βλεννογόνους αποτελούν συνήθη κλινικά ευρήματα κατά τη διαδρομή της HIV λοίμωξης και του AIDS. Οι εκδηλώσεις αυτές εμφανίζονται συχνά πρώιμα, ως πρώτη εκδήλωση της νόσου, αποτελώντας αιτία διάγνωσης της. Στο έδαφος της προχωρημένης HIV/AIDS ανοσοανεπάρκειας, συνήθεις δερματοπάθειες εμφανίζονται με αλλοιωμένα τα χαρακτηριστικά τους, αποτελώντας ενδείξεις, αλλά και αιτίες διάγνωσης της υποκείμενης διαταραχής. Έτσι, η συμβολή του Δερματολόγου-Αφροδισιολόγου στη διάγνωση και αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης είναι ιδιαίτερα σημαντική.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: HIV, AIDS, ΣΜΝ, ανοσοανεπάρκεια, δερματολογία

ABSTRACT

More than 85 million people have been infected with HIV to date, having sexual contact as the main route of transmission. AIDS is therefore a Sexually Transmitted Disease (STD), one of particular interest to Dermatology-Venereology. High-risk sexual behaviour makes an individual vulnerable to HIV infection, but also to other STDs. Further, skin and mucosal manifestations are common clinical findings in the course of HIV infection and AIDS. These manifestations often occur early, as the first manifestation of the disease, and can be many times the reason for its diagnosis. In the setting of advanced HIV/AIDS immunodeficiency, common skin manifestations appear with altered features, constituting both signs and causes of diagnosis of the underlying disorder. Thus, the contribution of the Dermatologist-Venereologist in the diagnosis and management of HIV infection is particularly important.

KEYWORDS: HIV, AIDS, STDs, immunodeficiency, dermatology



Η HIV λοίμωξη προσελκύει το ενδιαφέρον της Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας από την εμφάνισή της και διαχρονικά.

Η πρώτη περιγραφή κρουσμάτων AIDS έγινε με αφορμή την εμφάνιση σαρκώματος Karosi¹ ή πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* και μυκητίασης του στοματοφάρυγγα² το 1981. Μέχρι σήμερα υπολογίζεται ότι έχουν μολυνθεί περισσότερα από 85 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων μέσω σεξουαλικής επαφής: η HIV λοίμωξη είναι ένα ακόμη Σεξουαλικά Μεταδιδόμενο Νόσημα (ΣΜΝ).

Η σεξουαλική συμπεριφορά υψηλού κινδύνου που εκθέτει ένα άτομο σε κίνδυνο για μόλυνση από ένα ΣΜΝ, το εκθέτει επίσης σε κίνδυνο και για HIV λοίμωξη. Έτσι, η επιδημιολογική επιτήρηση και τα μέτρα Αγωγής Υγείας είναι κοινά για HIV και ΣΜΝ.

Η νόσος προκαλεί σημαντική απορρύθμιση με τελικό αποτέλεσμα ανεπάρκεια του ανοσολογικού συστήματος. Το δέρμα όμως αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα όργανα του συστήματος αυτού. Αν και οι εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν όλα τα όργανα και τα συστήματα, οι εκδηλώσεις από το δέρμα και τους βλεννογόνους έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, γιατί μπορεί να αποτελούν:³

- Πρώιμα σημεία ασυμπτωματικής κατά τα άλλα HIV λοίμωξης
- Δείκτες προχωρημένης ανοσοανεπάρκειας ή
- Συμπτώματα καιροσκοπικών λοιμώξεων ή νεοπλασιών

Ο Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στην πρώιμη διάγνωση ενός κρούσματος, αναγνωρίζοντας ύποπτες δερματικές εκδηλώσεις. Η πρώιμη αυτή διάγνωση ωφελεί πρωτίστως τον ασθενή, αλλά και την Δημόσια Υγεία, αφού ο εν αγνοία ευρισκόμενος ασθενής μπορεί να συνεχίζει να μεταδίδει τη νόσο επί μεγάλο χρονικό διάστημα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι διεθνώς,^{4,5} αλλά και στην Ελλάδα,⁶ περισσότεροι από το 50% των ασθενών διαγιγνώσκονται όψιμα, με τον αριθμό των CD4 κάτω από 350 cells/ml. Αυτό σημαίνει ότι επί πολλά έτη ο ασθενής δεν είχε την ευκαιρία να λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, με αποτέλεσμα το ικό του φορτίο να παραμένει υψηλό και η μεταδοτικότητα μακροχρόνια. Σημαντικό είναι επίσης ότι, αν και πολλοί ασθενείς είχαν αναζητήσει ιατρικές υπηρεσίες λόγω συμπτωμάτων, η διάγνωση δεν είχε τεθεί.⁷

Ο Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος μπορεί, ευκολότερα ίσως από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, να επιτύχει την διάγνωση, υπό την προϋπόθεση της εγρήγορης

και της ένταξης της HIV λοίμωξης στην διαφορική διαγνωστική πολλών δερματικών εκδηλώσεων.

Δερματικές εκδηλώσεις πολύ υψηλής υποψίας για HIV νόσο αποτελούν το σάρκωμα Karosi, ιδιαιτέρως σε ασθενείς κάτω των 60 ετών, ο απλός έρπης διαρκείας μεγαλύτερης του ενός μήνα και η εμφάνιση τριχωτής λευκοπλακίας της γλώσσας.

Περαιτέρω, στο έδαφος της HIV/AIDS νόσου, συνήθεις δερματοπάθειες μεταβάλλουν τη συχνότητα εμφάνισής και τα κλινικά χαρακτηριστικά τους, συνιστώντας δυνητικά δείκτες της υποκείμενης ανοσοανεπάρκειας. Κατά την εξέλιξη της λοίμωξης, οι δερματοβλεννογόνιες εκδηλώσεις τείνουν να γίνονται συχνότερες, βαρύτερες και περισσότερο επίμονες.

Επιπλέον, ύποπτες θεωρούνται λοιμώξεις του δέρματος και αυτοάνοσες ή αυτοφλεγμονώδεις δερματοπάθειες που εμφανίζονται με ιδιαίτερη ένταση και αλλοιωμένα χαρακτηριστικά.

Γενικότερα, τα σημεία που αποτελούν ένδειξη υποκείμενης ανοσολογικής διαταραχής και ο ασθενής πρέπει να διερευνηθεί για υποκείμενη HIV λοίμωξη είναι:

- **Η έκταση του εξανθήματος**, όπως συμβαίνει σε έναν ζωστήρα που καταλαμβάνει περισσότερα από ένα νευροτόμια ή σε μία ταχέως εξαπλούμενη μυκητίαση του δέρματος.
- **Η ένταση της συμπτωματολογίας**: Ένας ζωστήρας αιμορραγικός ή νεκρωτικός ή μια βαριά θυλακίτιδα είναι πιθανότερο να εμφανισθούν σε άτομα με ανοσοκαταστολή.
- **Η διάρκεια της συμπτωματολογίας**, όπως σε ένα απλό έρπητα με χρόνια πορεία
- **Η ατυπία της εμφάνισης**, όπως σε ένα Karosi με διάσπαρτες βλάβες στο πρόσωπο και το άνω τμήμα του κορμού
- **Η τάση για υποτροπές**, όπως συμβαίνει με τις μυκητιάσεις του στόματος ή του κόλπου
- **Η επιμονή** παρά την εφαρμογή θεωρητικά πλήρους θεραπευτικής αγωγής, όπως συμβαίνει στη σημηματορροϊκή δερματίτιδα ή σε μορφές θυλακίτιδας.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τον Δερματολόγο-Αφροδισιολόγο, όταν αντιμετωπίζει ασθενή με ένα ΣΜΝ, να διερευνά και για όλα τα άλλα, μη παραλείποντας την HIV λοίμωξη. Στην σημερινή εποχή, η θεραπευτική της HIV λοίμωξης εξασφαλίζει σχεδόν σε όλους τους ασθενείς τη δυνατότητα καταστολής του ιικού πολλαπλασιασμού, αν και δεν μπορεί να επιτύχει την εκρίζωση του ιού. Με την εξουδετέρωσή του όμως, η ανοσολογική απάντηση ανασυγκροτείται σε μεγάλο βαθμό και οι καιροσκοπικές εκδηλώσεις, συνηθέστερες παλαιότερα, σήμερα πραγματικά σπανίζουν. Όμως, η αισιοδοξία

από τα αποτελέσματα αυτά της σύγχρονης αντιρετροϊκής θεραπείας, έχει συμβάλει στην αναζωπύρωση της επικίνδυνης σεξουαλικής συμπεριφοράς. **Σήμερα, οι συχνότερες λοιμώξεις που εμφανίζουν οι HIV ασθενείς είναι η σύφιλη, η γονόρροια και τα άλλα ΣΜΝ.**

Σύντομα τέλος, αναμένεται στην Ελλάδα η έναρξη της χορήγησης προφυλακτικής θεραπείας για τον HIV σε άτομα με επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά (Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP). Η συνταγογράφηση της θεραπείας και η απαραίτητη παρακολούθηση θα γίνεται, μεταξύ άλλων, από Δερματολόγους, του Δη-

μόσιου ή του Ιδιωτικού τομέα. Επειδή η δεκαετής χρήση της PrEP σε πολλές άλλες χώρες έχει αναδείξει σημαντική αύξηση των ΣΜΝ στους χρήστες, που αισθανόμενοι ασφάλεια από τον HIV αυξάνουν τον αριθμό των απροφύλακτων επαφών, η διάγνωση και η αντιμετώπιση αυτών των ΣΜΝ εμπίπτει στις αρμοδιότητες του Δερματολόγου.

Η πραγματικότητα αυτή υπογραμμίζει την σημασία της Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας στη σύγχρονη διαγνωστική, πρόληψη και αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Friedman-Kien AE: Disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 468-471
2. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1425-31
3. Cutaneous markers of HIV infection. Rigopoulos D, Paparizos V, Katsambas A. *Clin Dermatol*. 2004 Nov-Dec;22(6): 487-98. doi:10.1016/j.clindermatol.2004.07.007.
4. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010–2016. The Late Presentation Working Groups in EuroSIDA and COHERE. *BMC Infect Dis*. 2020; 20: 728. doi: 10.1186/s12879-020-05261-7
5. HIV Late Presenters in Asia: Management and Public Health Challenges. Wong CS, Wei L, Kim YS. *AIDS Res Treat*. 2023 Jun 14; 2023:9488051. doi: 10.1155/2023/9488051.
6. Late Presenters of HIV Infection in an HIV Unit of a Tertiary University Hospital in a Rural Region of Greece. Petrakis V, Panagopoulos P, Maltan T, Xanthopoulou AM, Terzi I, Papanas N, et al. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020 Jul;36(7):601-605. doi: 10.1089/AID.2019.0246.
7. Εκτίμηση του χρόνου μόλυνσης και των χαμένων ευκαιριών για έγκαιρη διάγνωση του HIV στην Ελλάδα: Πρόγραμμα «Μορφέας». Ρούσσος Σωτήριος, Πανταζής Νίκος, Πρωτοπαπιάς Κωνσταντίνος, Αντωνιάδου Αναστασία, Παπαδόπουλος Αντώνιος, Λουρίδα Γιώτα, et al. 35^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα, 1-3 Δεκεμβρίου 2023. ΕΑ08, βιβλ. περιλήψεων σ.13

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Βασίλειος Παπαρίζος
vpaparizos@yahoo.gr

FREZYDERM HAIR FORCE

ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΤΩΝ
ΒΙΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ



ΓΕΡΗ ΡΙΖΑ | ΥΓΙΗΣ ΤΡΙΧΑ

ΑΥΞΗΣΗ

κυτταρικού πολλαπλασιασμού

ΥΨΗΛΟ ΠΟΣΟΣΤΟ

τριχών στην αναγεννή φάση

ΕΝΙΣΧΥΣΗ

αναπλαστικών μηχανισμών

www.frezyderm.gr

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο μίας ισορροπημένης δίαιτας. Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για την πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. Συμβουλευτείτε τον ιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας. Να μη γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. Να φυλάσσεται μακριά από παιδιά. Δεν χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κάτω μέρος της συσκευασίας. Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 128089/02.12.2020. Ο αριθμός γνωστοποίησης στον ΕΟΦ δεν ελέγχει θέση άδειας κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ. Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: FREZYDERM ABEE, Μενάνδρου 75, 10437, Αθήνα, 2105246900.



Εμβόλιο mRNA: Η νέα προσέγγιση στη θεραπεία του μελανώματος

Γεωργία Σκαραφίγκα, Αλέξανδρος Στρατηγός

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

mRNA cancer vaccine: A new therapeutic strategy for melanoma treatment

Georgia Skarafigka, Alexandros Stratigos

A' University Dermatology Clinic, "Andreas Syggros" Hospital, School of Medicine, E.K.P.A.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: mRNA εμβόλια, μελάνωμα, ανοσοθεραπεία, αναστολείς σημείων ελέγχου

KEYWORDS: mRNA vaccine, melanoma, immunotherapy, checkpoint inhibitors

Το μελάνωμα αποτελεί την πιο σοβαρή και επιθετική μορφή καρκίνου του δέρματος. Δημιουργείται από τα μελανοκύτταρα που εντοπίζονται στην κατώτερη στιβάδα της επιδερμίδας και παράγουν μελανίνη, τη χρωστική ουσία που είναι υπεύθυνη για το χρώμα του δέρματός μας.

Στην Ελλάδα, μόνο το 2020, καταγράφηκαν 1.313 νέες περιπτώσεις, αριθμός που φαίνεται να αντιπροσωπεύει το 4% όλων των νέων διαγνώσεων καρκίνου. Επιπλέον, στο μελάνωμα αποδίδεται το 1,3% όλων των θανάτων που οφείλονται σε νεοπλασίες. Παρατηρείται δε σημαντική αύξηση των περιστατικών μελανώματος τα τελευταία χρόνια, γεγονός που δικαιολογείται λόγω της βελτίωσης των διαγνωστικών μεθόδων, της εξέλιξης της δερματοσκόπησης, καθώς και της μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης των ασθενών. Ωστόσο, η πρόγνωση για το τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μελάνωμα παραμένει πτωχή, με μεγαλύτερη απειλή αυτή της ταχείας διασποράς του σε απομακρυσμένα όργανα με αδυναμία ελέγχου του νεοπλασματος.

Σήμερα, υπάρχουν πολλές διαθέσιμες θεραπείες όπως η χειρουργική αντιμετώπιση, η κλασσική χημειοθεραπεία, η στοχεύουσα θεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, από τις οποίες επιλέγουμε ανάλογα με το στάδιο του μελανώματος. Ειδικά η ανοσοθεραπεία αποτελεί κορυφαία επιστημονική ανακάλυψη των τελευταίων δεκαετιών στην αντιμετώπιση σοβαρών μορφών καρκίνου με θεαματικό αντίκτυπο και στους ασθενείς με μελάνωμα. Πιο συγκεκριμένα, μέσω των αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (Checkpoint Inhibitors: Ipilimumab, Nivolumab και Pembrolizumab), επιτυγχάνεται αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης για τους ασθενείς, ανεξαρτήτως ύπαρξης μετάλλαξης του γονιδίου BRAF.

Σημαντική πρόοδος διεξάγεται ως προς την κατεύθυνση καινοτόμων θεραπειών που δρουν συνδυαστικά με ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως η τεχνολογία των mRNA εμβολίων. Η τεχνολογία του αγγελιοφόρου RNA αποδείχθηκε κρίσιμη στη μάχη κατά της πανδημίας της COVID-19 και θεωρείται πολλά υποσχό-

μενη στη μάχη εναντίον πολλών άλλων ασθενειών. Βασιζόμενοι στην καινοτομία που αναπτύχθηκε από τους καθηγητές Drew Weissman και Katalin Kariko, οι οποίοι έλαβαν το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας 2023 για τη συμβολή τους στην αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19, οι ερευνητές έστρεψαν το ενδιαφέρον τους στη δημιουργία εμβολίου κατά του μελανώματος.

Η πρωτοπορία της συγκεκριμένης θεραπευτικής παρέμβασης έγκειται στο γεγονός ότι σε αντίθεση με τα υπόλοιπα εμβόλια που χορηγούνται για πολλαπλές λοιμώξεις, η τεχνολογία mRNA εμβολίων στοχεύει στη θεραπεία του νοσήματος και όχι στην πρόληψη. Τα mRNA εμβόλια στηρίζονται στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στα υπάρχοντα καρκινικά κύτταρα μέσω της χρήσης αντιγόνων του όγκου.

Το μελάνωμα θεωρείται ένα από τα κατεχορήν ανοσογονικά νεοπλάσματα, καθώς η αλληλεπίδραση των μελανοκυττάρων με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, επηρεάζει σημαντικά το ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού και το μεταστατικό δυναμικό του μελανώματος. Τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα που διηθούν το μικροπεριβάλλον του όγκου καθώς και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killer Cells), είναι αυτά που αναγνωρίζουν και θανατώνουν τα καρκινικά κύτταρα του μελανώματος. Η ενεργοποίησή τους, ωστόσο, εξαρτάται άμεσα από τα δενδριτικά κύτταρα, έναν ιδιαίτερο τύπο ιστικών μακροφάγων με ακτινωτές προσεκβολές, που δύνανται να φαγοκυτταρώνουν και να εκθέτουν στην επιφάνειά τους τα νεοπλασματικά αντιγόνα.

Το μελάνωμα αποτελεί εξαιρετικό στόχο για τα αντικαρκινικά εμβόλια λόγω του ότι είναι ένα από τα νε-

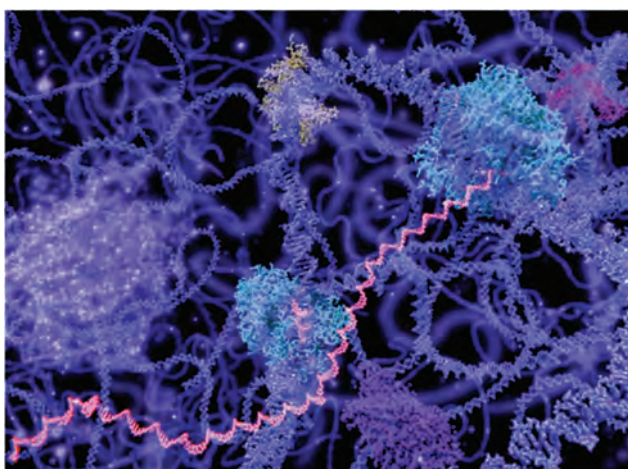
οπλάσματα με τον υψηλότερο επιπολασμό μεταλλάξεων (TMB-Tumor Mutation Burden). Επιπλέον, όγκοι με υψηλό TMB χαρακτηρίζονται από υψηλή λεμφοκυτταρική διήθηση στο μικροπεριβάλλον τους, γεγονός στο οποίο αποδίδεται η καλή ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία.

Χαρακτηριστικά, το μελάνωμα, όπως και άλλα κακοήγη νεοπλάσματα, διαθέτουν μια ποικιλία μοναδικών, πρωτότυπων αντιγόνων, που οφείλονται στις μεταλλάξεις του γενετικού τους υλικού, και ονομάζονται νεοαντιγόνα.

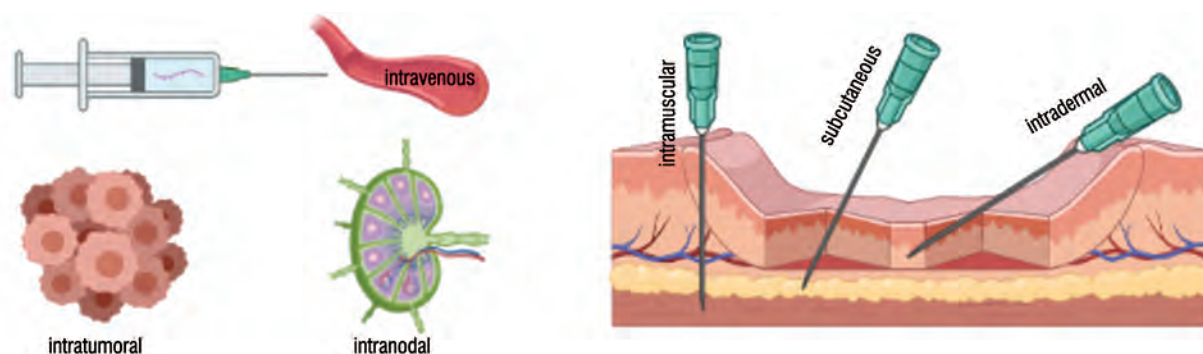
Αυτά τα νεοαντιγόνα, στα οποία στοχεύουν τα εμβόλια, διαχωρίζουν τα καρκινικά από τα αντίστοιχα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού. Παρότι φαίνεται να συνυπάρχει μερική αλληλοεπικάλυψη κατά την έκφρασή τους, ο όγκος καθίσταται διαφορετικός και αναγνωρίσιμος. Ο μηχανισμός των εμβολίων στηρίζεται στην «εκπαίδευση» του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή να στοχεύει τα νεοαντιγόνα του εκάστοτε όγκου και να επιτίθεται στα καρκινικά κύτταρα. Τα εμβόλια mRNA μεσολαβούν στην παρουσίαση των νεοαντιγόνων, καθώς ενσωματώνονται από τα δενδρικά κύτταρα, τα οποία κατά συνέπεια εκφράζουν τα κωδικοποιημένα από το εμβόλιο καρκινικά αντιγόνα στην επιφάνειά τους, επάγοντας έτσι τα κυτταροτοξικά CD8+, καθώς και την ενεργοποίηση βοηθητικών κυττάρων CD4+ κυττάρων.

Ακόμα περισσότερο, τα δενδριτικά κύτταρα που εκθέτουν στην επιφάνειά τους τα νεοαντιγόνα, ταξιθεύουν ως τους περιοχικούς λεμφαδένες, όπου μπορούν να αφυπνίσουν και να εκπαιδεύσουν τα ανενεργά Τ-λεμφοκύτταρα, στην καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων, επιτείνοντας την ανοσολογική απόκριση. Ο συνδυασμός δε, των mRNA εμβολίων με immune checkpoint inhibitors, όπως το pembrolizumab, εξασφαλίζει αντινεοπλασματικά Τ-λεμφοκύτταρα, αφενός με υψηλή εξειδίκευση στην αναγνώριση του όγκου, χάρη στο εμβόλιο, αφετέρου με διαρκή και παρατεταμένη κυτταροτοξικότητα χωρίς εξάντληση, χάρη στον αναστολέα.

Επομένως, τα mRNA εμβόλια, αντιπροσωπεύουν έναν πολλά υποσχόμενο τρόπο παροχής γενετικής πληροφορίας στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος χωρίς να παρεμβαίνουν στο πυρηνικό DNA ή να επηρεάζουν την έκφραση της κυτταρικής πρωτεΐνης με μόνιμο τρόπο. Το mRNA δεν διεισδύει στον πυρήνα του κυττάρου, γεγονός που δυνητικά θα μπορούσε να προκαλέσει επικίνδυνες μεταλλάξεις. Επιπλέον, το mRNA μπορεί να μεταφερθεί χωρίς ιικούς ή πλασμιδικούς φορείς, διότι διαλύεται φυσικά από το κύτταρο ξενιστή. Αυτή η ιδιότητα καθιστά την παραγωγή του



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Το αγγελιαφόρο mRNA (ροζ) μετατρέπει το DNA στις πρωτεΐνες που απαιτούνται για κάθε κυτταρική δραστηριότητα.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Τρόποι χορήγησης mRNA εμβολίων.

εμβολίου λιγότερο δαπανηρή, επιτρέποντας τη ασφαλή παραγωγή του εμβολίου σε μεγάλη κλίμακα. Ένα από τα σημαντικά πλεονεκτήματα των εμβολίων mRNA είναι η γρήγορη διάθεσή τους σε σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτό το πλεονέκτημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό λόγω της δυνητικά ταχείας εξάπλωσης του μελανώματος. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργείται μια μορφή πλήρως εξατομικευμένης θεραπείας με όσο το δυνατόν λιγότερη τοξικότητα για τον οργανισμό λόγω αυτής της εκλεκτικότητας που αναφέρθηκε παραπάνω.

Ωστόσο, είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη όλες οι πτυχές που σχετίζονται με την ασφάλεια του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων που σχετίζονται με την ανοσογονικότητα και τη σταθεροποίηση των εμβολίων mRNA. Η ταυτοποίηση υψηλά ανοσογονικών ειδικών για τον όγκο αντιγόνων αποτελεί πρόκληση, καθώς αυτά πρέπει ιδανικά να είναι όχι μόνο τα πλέον εξειδικευμένα για το καρκινικό κύτταρο, αλλά να εκφράζονται και σε επαρκές επίπεδο και να μπορούν να δημιουργούν ισχυρές χημικές συνάψεις με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η επιλογή των νεοαντιγόνων, διευκολύνεται από τη χρήση τεχνολογίας αιχμής, όπως το Next Generation Sequencing και τα διαθέσιμα συστήματα τεχνητής νοημοσύνης.

Ένα επιπλέον τεχνικό ζήτημα είναι η αστάθεια των μορίων mRNA, που οδηγεί συχνά στην αποικοδόμησή τους. Για να ξεπεραστούν αυτά τα μειονεκτήματα έχουν εφαρμοστεί αρκετές τροποποιήσεις στη δομή του mRNA, όπως ο εγκλεισμός του μορίου σε λιπιδικά κυστίδια, η σύνδεση του με σταθεροποιητικά μόρια, η βελτιστοποίηση της αλληλουχίας και η τροποποίηση νουκλεοτιδίων και η αλλαγή της οδού χορήγησης. Τέλος, δεδομένου ότι η θεραπεία του καρκίνου απαιτεί μακροχρόνιες πολλαπλές χορηγήσεις φαρμάκων, οι απαιτήσεις ασφάλειας για τη δημιουργία και τη χρήση εμβολίων mRNA πρέπει να είναι ιδιαίτερως αυστηρές.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, οι Moderna και Merck προχώρησαν στο σχεδιασμό της πρώτης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης Φάσης 2b (KEYNOTE-942/mRNA-4157-P201 clinical trial), όπου εντάχθηκαν ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III/IV μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και στους οποίους δοκιμάστηκε η χορήγηση mRNA εμβολίου (mRNA-4157 [V940]) σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία (Pembrolizumab). Τα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, αν και δεν είναι τα τελικά, παραμένουν πολύ ενθαρρυντικά. Πιο συγκεκριμένα, η συνδυαστική θεραπεία οδήγησε σε βελτίωση του ελεύθερου υποτροπής διαστήματος (Recurrence-Free Survival) μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής ή θανάτου κατά 49% σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με Pembrolizumab. Επιπλέον, παρατηρήθηκε βελτίωση του ελεύθερου απομακρυσμένων μεταστάσεων διαστήματος με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μεταστάσεων ή θανάτου στο 62%. (DMFS Distant Metastasis-Free Survival).

Σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τον συνδυασμό θεραπείας mRNA-4157 [V940] με Pembrolizumab συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με Pembrolizumab, φάνηκε ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην καταγραφή τοξικότητας grade 3 ή 4, ενώ οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση του εμβολίου ήταν : αδυναμία /καταβολή (60,6%), άλγος στο σημείο της ένεσης (56,7%) και ρίγος (49%).

Λόγω των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων που προέκυψαν, στις 23 Ιουλίου 2023 οι Merck και Moderna ανακοίνωσαν τη διεξαγωγή μελέτης φάσης 3. Σκοπός της μελέτης είναι να ενταχθούν 1.089 ασθενείς σταδίου IIb έως IV, με την προϋπόθεση να έχει αφαιρεθεί χειρουργικά η πρωτοπαθής εστία του μελανώματος και να μην έχουν λάβει ακόμα συστηματική θεραπεία για τη νόσο τους. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι



το ελεύθερο υποτροπής διάστημα. Στόχος της μελέτης είναι να ελεγχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού. Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης αναμένονται το 2029. Η κλινική μελέτη διεξάγεται σε 25 χώρες του κόσμου, ενώ στη χώρα μας πραγματοποιείται σε τέσσερα ερευνητικά κέντρα. Η ενίσχυση της επικουρικής θεραπείας, είναι σημαντική για τη θεραπεία του μελανώματος, καθώς, οι τοπικοί χειρισμοί όπως η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού και ο περιοχικός λεμφαδενικός καθαρισμός, δεν φαίνεται να μειώνουν μακροπρόθεσμα τον κίνδυνο συστηματικής υποτροπής και θανάτου του ασθενούς, παρά την πολύτιμη προγνωστική πληροφορία που προσφέρουν.

Συμπερασματικά, αν και τα εμβόλια mRNA έχουν πολλαπλά πλεονεκτήματα βρίσκονται ακόμα στα αρχικά στάδια της έρευνας. Ωστόσο, φαίνεται να προσφέρουν ένα πολλά υποσχόμενο μέλλον με προοπτική να γίνουν μία από τις κύριες στρατηγικές για τη θεραπεία του καρκίνου. Ως εκ τούτου, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη βελτίωση της τεχνολογίας, της παρασκευής και της σταθεροποίησής τους. Συνολικά, ο αριθμός των συνεχιζόμενων μελετών στον τομέα των εμβολίων κατά του καρκίνου mRNA αυξάνεται σημαντικά. Σήμερα, μελετάται η δράση τους στο μελάνωμα, ενώ σύντομα αναμένεται να δοκιμαστεί στον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη, του παγκρέατος και σε άλλα νεοπλασμάτα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Payandeh, Z.; Yarahmadi, M.; Nariman-Saleh-Fam, Z.; Tarhriz, V.; Islami, M.; Aghdam, A.M.; Eyvazi, S. Immune therapy of melanoma: Overview of therapeutic vaccines. *J. Cell. Physiol.* 2019, 234, 14612–14621. [CrossRef] [PubMed]
- Reiman, J.M.; Kmiecik, M.; Manjili, M.H.; Knutson, K.L. Tumor immunoediting and immunosculpting pathways to cancer progression. *Semin. Cancer Biol.* 2007, 17, 275–287. [CrossRef] [PubMed]
- Hazarika, M.; Chuk, M.K.; Theoret, M.R.; Mushti, S.; He, K.; Weis, S.L.; Putman, A.H.; Helms, W.S.; Cao, X.; Li, H.; et al. U.S. FDA Approval Summary: Nivolumab for Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Following Progression on Ipilimumab. *Clin. Cancer Res.* 2017, 23, 3484–3488. [CrossRef] [PubMed]
- Barone, A.; Hazarika, M.; Theoret, M.R.; Mishra-Kalyani, P.; Chen, H.; He, K.; Sridhara, R.; Subramaniam, S.; Pfuma, E.; Wang, Y.; et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2017, 23, 5661–5665. [CrossRef]
- Postow, M.A.; Chesney, J.; Pavlick, A.C.; Robert, C.; Grossmann, K.; McDermott, D.; Linette, G.P.; Meyer, N.; Giguere, J.K.; Agarwala, S.S.; et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2006–2017. [CrossRef] [PubMed]
- Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2012, 12, 252–264. [CrossRef] [PubMed]
- Frey, A.B. Suppression of T cell responses in the tumor microenvironment. *Vaccine* 2015, 33, 7393–7400. [CrossRef] [PubMed]
- Thomas, S.; Prendergast, G.C. Cancer Vaccines: A Brief Overview. *Methods Mol. Biol.* 2016, 1403, 755–761. [CrossRef]
- Alexandrov, L.; Initiative, A.P.C.G.; Nik-Zainal, S.; Wedge, D.; Aparicio, S.A.J.R.; Behjati, S.; Biankin, A.; Bignell, G.R.; Bolli, N.; Borg, A.; et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013, 500, 415–421. [CrossRef] *Vaccines* 2021, 9, 1060 26 of 33
- Weber, J.S.; D'Angelo, S.P.; Minor, D.; Hodi, F.S.; Gutzmer, R.; Neyns, B.; Hoeller, C.; I Khushalani, N.; Miller, W.H.; Lao, C.D.; et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 375–384. [CrossRef]
- Robert, C.; Long, G.; Brady, B.; Dutriaux, C.; Maio, M.; Mortier, L.; Hassel, J.C.; Rutkowski, P.; McNeil, C.; Kalinka, E.; et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 320–330. [CrossRef] [PubMed]
- Pardi, N.; Hogan, M.J.; Porter, F.W.; Weissman, D. mRNA vaccines—A new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018, 17, 261–279. [CrossRef] [PubMed]
- Van Hoesche, L.; Verbeke, R.; Dewitte, H.; Lentacker, I.; Vermaelen, K.; Breckpot, K.; Van Lint, S. mRNA in cancer immunotherapy: Beyond a source of antigen. *Mol. Cancer* 2021, 20, 48. [CrossRef] [PubMed]
- Hodi, F.S. Well-Defined Melanoma Antigens as Progression Markers for Melanoma: Insights into Differential Expression and Host Response Based on Stage. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 673–678. [CrossRef] [PubMed]
- Pitcovski, J.; Shahar, E.; Aizenshtein, E.; Gorodetsky, R. Melanoma antigens and related immunological markers. *Crit. Rev. Oncol.* 2017, 115, 36–49. [CrossRef] [PubMed]
- Ordóñez, N.G. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: A review and update. *Hum. Pathol.* 2014, 45, 191–205. [CrossRef] [PubMed]
- Rosenberg, S.A. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 2001, 411, 380–384. [CrossRef] [PubMed]
- Barrow, C.; Browning, J.; MacGregor, D.; Davis, I.D.; Sturrock, S.; Jungbluth, A.A.; Cebon, J. Tumor Antigen Expression in Melanoma Varies According to Antigen and Stage. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 764–771. [CrossRef] [PubMed]
- Fogal, S.; Carotti, M.; Giaretta, L.; Lanciari, F.; Nogara, L.; Bubacco, L.; Bergantino, E. Human Tyrosinase Produced in Insect Cells: A Landmark for the Screening of New Drugs Addressing its Activity. *Mol. Biotechnol.* 2015, 57, 45–57. [CrossRef]
- Tucci M, Passarelli A, Mannavola F, Felici C, Stucci LS, Cives M, Silvestris F. Immune System Evasion as Hallmark of Melanoma Progression: The Role of Dendritic Cells. *Front Oncol.* 2019 Nov 5;9:1148. doi: 10.3389/fonc.2019.01148. PMID: 31750245; PMCID: PMC6848379.
- Guan H, Wu Y, Li LU, Yang Y, Qiu S, Zhao Z, Chu X, He J, Chen Z, Zhang Y, Ding H, Pan J, Pan Y. Tumor neoantigens: Novel strategies for application of cancer immunotherapy. *Oncol Res.* 2023 Jun 27;31(4):437–448. doi: 10.32604/or.2023.029924. PMID: 37415744; PMCID: PMC10319592.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός

alstrat2@gmail.com



Μικρογραφική Χειρουργική κατά Μόους (Μόους Μικρογραφική Χειρουργική-MMX, Mohs Micrographic Surgery - MMS): Υπάρχει ανάγκη και είναι εφικτή η εφαρμογή της στην Ελλάδα;

Δέσποινα Εξαδακτύλου

Διευθύντρια ΕΣΥ -Επιστημονικά Υπεύθυνη Διευθύντρια Δερματολογικού Τμήματος ΓΝΔΑ «Η Αγία Βαρβάρα» - ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων»

Mohs Micrographic Surgery (MMS): Is there a necessity and is it possible to implement the technique in Greece?

Despina Exadaktylou

Consultant Dermatologist - Clinical Director Dermatology Department, General Hospital of West Attica "Aghia Varvara" - General Hospital of Nikaia-Piraeus, Piraeus, Greece

1. Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs (MMX), Τι είναι και πως εφαρμόζεται;

Η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Μόους (Μόους Μικρογραφική Χειρουργική MMX- Mohs Micrographic Surgery - MMS), είναι εξειδικευμένη τεχνική για τη θεραπεία των καρκίνων του δέρματος και ανακαλύφθηκε από το Dr. Fred Mohs. Εφαρμόζεται σε μη- μελανωτικούς καρκίνους του δέρματος οι οποίοι αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού, σε εξωτερικούς ασθενείς υπό τοπική αναισθησία¹.

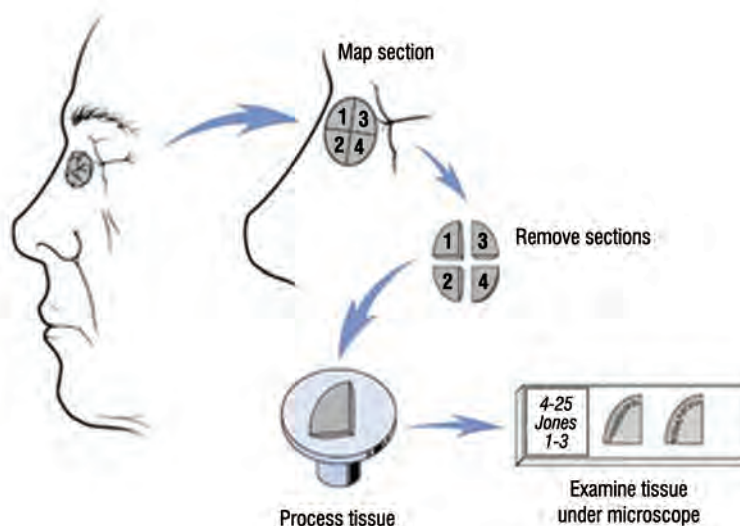
Πρόκειται για διαδοχική χειρουργική αφαίρεση λεπτών οριζόντιων τομών και ταυτόχρονη παθολογοανατομική εξέταση σε στάδια. Αρχικά, αφαιρούνται ελάχιστα όρια υγιούς δέρματος γύρω από τον όγκο και χαρτογραφούνται. Ακολουθεί ταχεία ιστολογική εξέταση ενώ ο ασθενής παραμένει σε κοντινό χώρο αναμονής. Όταν κατά την ιστολογική εξέταση παρατηρείται υπολειπόμενος όγκος, σύμφωνα με τη χαρτογράφηση η διαδικασία επαναλαμβάνεται μόνο στο συγκεκριμένο σημείο, με διαδοχικές χειρουργικές αφαιρέσεις και ταυτόχρονη παθολογοανατομική εξέταση, μέχρι την πλήρη αφαίρεση του νεοπλασματος¹⁻².

Η MMX είναι πολύ διαδεδομένη στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη αλλά δεν εφαρμόζεται στην Ελλάδα.



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Φωτογραφία του Dr Mohs στη Wisconsin State Journal, 1941: "Cancer Cure Discovered".

ΕΙΚΟΝΑ 2 | Σχηματική απεικόνιση της χαρτογράφησης στην MMX.



2. Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs (MMX), Πλεονεκτήματα- Μειονεκτήματα (Βλ Πίνακα 1)

2α. Στη βιβλιογραφία στα πλεονεκτήματα αναφέρονται:

2α1. Η πλήρης αφαίρεση του όγκου και των υποκλινικών προεκτάσεων και

2α2. Η διατήρηση του μέγιστου ορίου υγιούς ιστού.

2β. Στα μειονεκτήματα αναφέρονται:

2β1. Το γεγονός ότι πρόκειται για χρονοβόρα διαδικασία με το αντίστοιχο κόστος και

2β2. Ότι απαιτείται εξειδικευμένη ομάδα.

2α. Πλεονεκτήματα:

2α1. Πλήρης αφαίρεση του όγκου και των υποκλινικών προεκτάσεων: Η MMX ακολουθεί κατά συνέχεια ιστού τον όγκο σε διαδοχικά στάδια και έτσι εξασφαλίζει την αφαίρεση όχι μόνο του καρκινώματος αλλά και όλων των υποκλινικών προεκτάσεων του. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των υποτροπών κάτι που αναφέρεται σε πολυάριθμα άρθρα στη βιβλιογραφία¹⁻².

Η επιπλέον ιδιαιτερότητα της MMX είναι ότι η ιστολογική εξέταση γίνεται με τομές κατ'εφαπτομένη. Στην

παραδοσιακή παθολογοανατομική (ΠΑΘΑΝ) εξέταση, εξετάζονται συγκεκριμένα σημεία με αντιπροσωπευτικές κάθετες τομές μέσα στο δείγμα. Θεωρητικά, λοιπόν, μπορεί να παραμείνει υπολειπόμενος όγκος σε σημείο το οποίο δεν έχει εξεταστεί και να οδηγήσει σε υποτροπή. Με αυτή τη θεωρία εξηγείται γιατί υποτροπιάζουν καρκινώματα παρόλο που η ιστολογική εξέταση έδειξε «πλήρη αφαίρεση» με ελεύθερα όγκου χειρουργικά όρια^{1,3}.

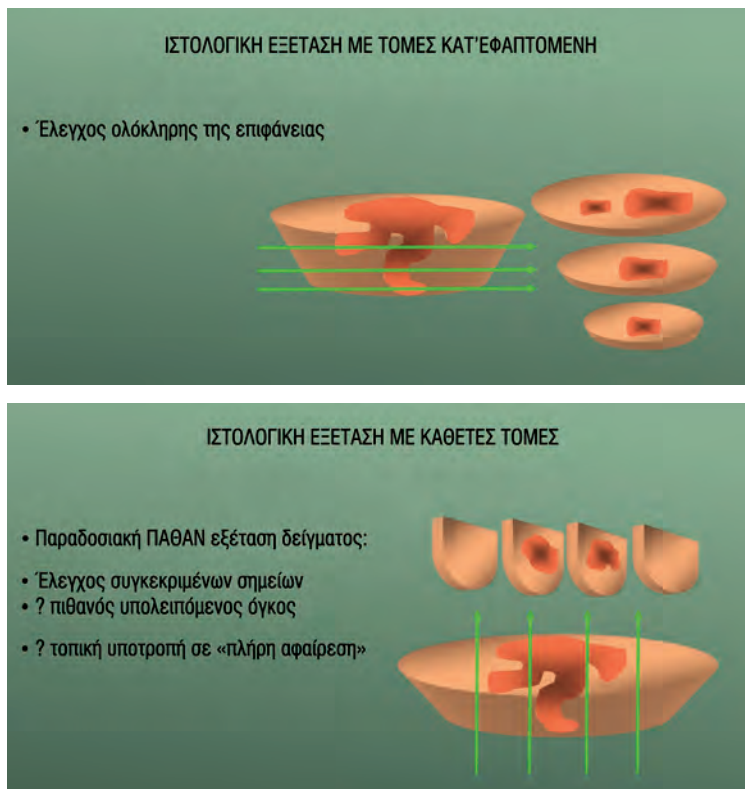
Αντίθετα στην ιστολογική εξέταση με τομές κατ'εφαπτομένη, επιτυγχάνεται έλεγχος ολόκληρης της επιφάνειας του δείγματος και το καρκίνωμα «ακολουθείται» σε διαδοχικά στάδια και κατά συνέχεια ιστού μέχρι την πλήρη αφαίρεσή του⁴⁻⁶.

Ενώ υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με τη μείωση των υποτροπών με την MMX, δεν υπάρχουν αξιόπιστες τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες όσον αφορά τη διατήρηση υγιούς ιστού σε σχέση με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση.

Αξίζει να αναφερθεί ότι στο α' στάδιο της MMX, η αφαίρεση του πρώτου δείγματος, γίνεται με όρια υγιούς δέρματος ανάλογα με το είδος του όγκου. Στα οζώδη, πρωτοπαθή ΒΚΚ ή/και σε ανατομικές περιοχές όπου είναι ζωτικής σημασίας η διατήρηση του μέγιστου δυνατού υγιούς ιστού (π.χ. βλέφαρα), το όριο εκτομής είναι περίπου 2mm και το δείγμα λεπτότερο. Σε μεγάλους, υποτροπιάζοντες ή επιθετικούς όγκους και σε περιπτώσεις στις οποίες προτεραιότητα είναι η πλήρης αφαίρεση του καρκινώματος, αφαιρείται ευρύτερο όριο υγιούς ιστού 5-6mm & τα δείγματα είναι παχύτερα - βαθύτερα. Κατά μέσο όρο ένα τυπικό δείγμα MMX στο πρώτο (α') στάδιο λαμβάνεται με επιδερμικό όριο 2-3mm και πάχος επίσης 2-3mm.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs (MMX), Πλεονεκτήματα- Μειονεκτήματα.

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Αφαίρεση όγκου (& υποκλινικών προεκτάσεων)	Χρονοβόρα διαδικασία- Κόστος
Διατήρηση υγιούς ιστού	Εξειδικευμένη ομάδα



ΕΙΚΟΝΕΣ 3 & 4 | Διαφορές της ιστολογικής εξέτασης με κάθετες τομές και της ιστολογικής εξέτασης με τομές κατ'εφαπτομένη. 2α2. Διατήρηση μέγιστου ορίου υγιούς ιστού.

Παρατηρούμε ότι τα όρια αφαίρεσης δεν αποκλίνουν πολύ από τα όρια εκτομής στη συμβατική χειρουργική αφαίρεση για τα ΒΚΚ. Η διαφοροποίηση και το όφελος με την εφαρμογή της ΜΜΧ, είναι στους μη-μελανωτικούς όγκους υψηλού κινδύνου για υποτροπή & μετάσταση. Έτσι λοιπόν, τα υψηλού κινδύνου ΒΚΚ, τα ΑΚΚ και τα σπάνια μη – μελανοκυτταρικά καρκινώματα του δέρματος έχουν απόλυτη ένδειξη για αντιμετώπιση με ΜΜΧ. Κι αυτό γιατί πρόκειται για επιθετικά καρκινώματα τα οποία συχνά αναπτύσσονται με εκτεταμένες, ασύμμετρες και μη προβλέψιμες υποκλινικές προεκτάσεις. Στη συμβατική χειρουργική αφαίρεση, οι όγκοι αυτοί αφαιρούνται με ευρέα όρια εκτομής τα οποία, όμως, δεν διασφαλίζουν την πλήρη εξαιρέσή τους. Με την τεχνική Mohs, αναφέρονται στη βιβλιογραφία σημαντικά μειωμένα ποσοστά υποτροπής και το όριο υγιούς ιστού που τελικά αφαιρείται είναι το απολύτως απαραίτητο⁷⁻⁸.

2β. Μειονεκτήματα:

2β1. Χρονοβόρα διαδικασία με αντίστοιχο κόστος

Σε ιδανικές συνθήκες για κάθε κύκλο της Mohs απαιτείται περίπου 1 έως 1,5 ώρα (30 λεπτά χειρουργικής επέμβασης & 1 ώρα επεξεργασία στο εργαστήριο). Ο χρόνος, ειδικά όταν απαιτούνται πολλά στάδια,

φαίνεται δυσανάλογα μεγάλος σε σύγκριση με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Όταν, όμως, η τεχνική εφαρμόζεται σε όγκους υψηλού κινδύνου για υποτροπή και μετάσταση η απευθείας παθολογοανατομική εξέταση και η αποφυγή της επακόλουθης ταλαιπωρίας του ασθενούς σε περίπτωση υποτροπής ή μετάστασης ισοσταθμίζει το μεγαλύτερο χειρουργικό χρόνο^{1,9-10}.

2β2. Απαιτείται εξειδικευμένη ομάδα.

Για την εφαρμογή της ΜΜΧ απαιτούνται:

- Εξοπλισμός και προσωπικό, παθολογοανατομικού εργαστηρίου (κρυοστάτης – κρυοτόμος, ιστολογικές βαφές και μικροσκόπιο) ταχείας βιοψίας και ακολούθως «κλασσικής» βιοψίας σε μπλοκ παραφίνης
- Εξοπλισμός και προσωπικό, χειρουργικών επεμβάσεων με τοπική αναισθησία

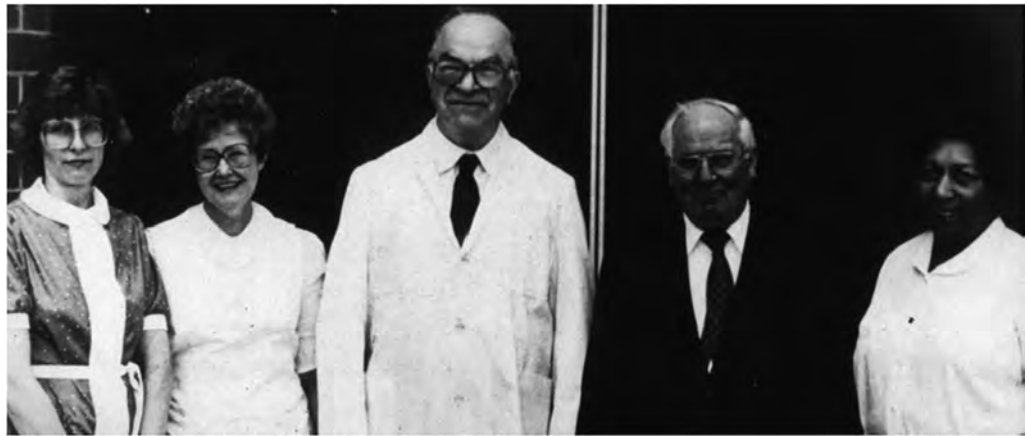
Για το χειρισμό του κρυοστάτη και την προετοιμασία των δειγμάτων, χρειάζεται τεχνικός παθολογοανατομικού εργαστηρίου. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας η ταυτόχρονη εξέταση στο μικροσκόπιο, γίνεται από τον δερματοχειρουργό ΜΜΧ. Στο τέλος κάθε μέρας, τα δείγματα αποστέλλονται στο παθολογοανατομικό εργαστήριο και γίνεται 'κλασσική' παθολογοανατομική εξέταση σε μπλοκ παραφίνης. Κατόπιν ο ιατρός παθολογοανατόμος, εκδίδει την επίσημη ιστοπαθολογική έκθεση.

Η «Ομάδα ΜΜΧ», λοιπόν, περιλαμβάνει κατά την εκτέλεση της διαδικασίας, τον δερματοχειρουργό ΜΜΧ, τον «βοηθό» δερματοχειρουργό, τον τεχνικό παθολογοανατόμο, τη/τις νοσηλεύτρια/ες – εργαλειοδότρια/ες (χειρουργείου και χώρου αναμονής) και σε δεύτερο χρόνο και τον ιατρό παθολογοανατόμο.

Ο ΜΜΧ χειρουργός ολοκληρώνει την αφαίρεση αλλά και την αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης. Ωστόσο, όταν η χειρουργική βλάβη είναι ιδιαίτερα μεγάλη, πολύπλοκη ή περιλαμβάνει ζωτικές δομές, κρίνεται επωφελής η συνεργασία με εξειδικευμένο χειρουργό αποκατάστασης, όπως πλαστικό χειρουργό, ωτορινολαρυγγολόγο ή οφθαλμίατρο¹¹⁻¹⁴

Είναι προφανές, λοιπόν, ότι απαιτείται αρμονική συνεργασία και συντονισμός με ιατρούς πολλών ειδικοτήτων, με τις νοσηλεύτριες και τους τεχνικούς καθώς και χώρος χειρουργείου, εργαστήριο και χώρος ανα-

ΕΙΚΟΝΑ 5 | Ο Mohs καθιερώνει την ομάδα που εκτελεί τη μικρογραφική χειρουργική: ο χειρ/γός, ο βοηθός, η νοσηλεύτρια, τεχνικός παθολ/μος, γραμματέας.



μονής (ιδανικά Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας) για την άνετη και ασφαλή παραμονή των ασθενών.

3. Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs (MMX)- Ενδείξεις:

Ενώ υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με τις ενδείξεις της MMX, δεν υπάρχουν αξιόπιστες τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες, και γι αυτό θεωρείται δυσχερής η θέσπιση τεκμηριωμένων κριτηρίων (evidence-based) για την εφαρμογή της¹⁵⁻¹⁹.

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες αναφορές, θεωρείται ότι απόλυτη ένδειξη για MMX έχουν οι Όγκοι Υψηλού κινδύνου για Υποτροπή & Μετάσταση (βλ Πίνακα 1).

Έτσι, λοιπόν, η MMX θεωρείται θεραπεία εκλογής για:

1. Όγκους οι οποίοι εντοπίζονται σε περιοχές υψηλού κινδύνου όπως το πρόσωπο (περιοχή ρινός, οφθαλμού, περιστοματικά, πτερύγιο ωτός) ή σε λειτουργικά σημαντικές περιοχές όπως τα δάκτυλα, τα γεννητικά όργανα κ.α.
2. Επιθετικούς όγκους
3. Όγκους οι οποίοι έχουν υποτροπιάσει ή δεν έχουν αφαιρεθεί πλήρως

Το ευρύ φάσμα των όγκων οι οποίοι αντιμετωπίζονται με τη MMX, σύμφωνα με τις αναφορές στη βιβλιογραφία, φαίνεται στον Πίνακα 2.

Όσον αφορά το μελάνωμα οι απόψεις είναι αντικρουόμενες. Η MMX είναι τεχνική στην οποία ανιχνεύεται ο όγκος κατά συνέχεια ιστού ενώ το μελάνωμα μπορεί να εμφανίζει το φαινόμενο της δορυφόρωσης. Αντίθετα, η MMX έχει δώσει καλά αποτελέσματα και εφαρμόζεται στην κακοήγη φακή και στο μελάνωμα κακοήθους φακής τα οποία αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού. Σε αυτά τα περιστατικά, η τεχνική τροποποιείται και η εξέταση των τομών γίνεται σε παρα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Κατάταξη Επιθετικής Συμπεριφοράς των Μη-Μελανωτικών Καρκίνων του Δέρματος κατά NCCN

- Υποτροπή (Ιστολογικά επιβεβαιωμένη)
- Επιθετικός Ιστολογικός Τύπος
- Περινευρική Προσβολή
- Ασαφώς Αφοριζόμενα Κλινικά Όρια
- Κλινική Διάμετρος >2cm
- Ανατομική Εντόπιση «Υψηλού Κινδύνου»
- Ανοσοκ/λή

φίνη κι όχι σε νωπό ιστό γιατί στις τομές με κρουστάτη τα μελανοκύτταρα μπορεί να συρρικνωθούν και να υπάρξει δυσχέρεια στην αναγνώρισή τους²⁰⁻²².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η Χειρουργική κατά Μόους είναι εξειδικευμένη τεχνική για τους καρκίνους του δέρματος η οποία επιτυγχάνει ποσοστά ίασης που υπερβαίνουν το 98% με μακροπρόθεσμα οφέλη για τον ασθενή και σημαντικό περιορισμό κόστους για το σύστημα υγείας.

Δεν απαιτείται επιπλέον κόστος για ειδικό εξοπλισμό. Χρειάζεται χώρος χειρουργικών επεμβάσεων, χώρος αναμονής των ασθενών και εξοπλισμός παθολογοανατομικού εργαστηρίου.

Η Χειρουργική Μόους (MMX) σε σύγκριση με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση παρουσιάζει τα παρακάτω πλεονεκτήματα σε όγκους υψηλού κινδύνου για υποτροπή & μετάσταση:

Στη MMX λόγω επαρκούς ελέγχου των ορίων δεν είναι συχνές οι υποτροπές και οι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε επανειλημμένες, συχνά βασανιστικές, χειρουργικές επεμβάσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Όγκοι οι οποίοι έχουν ένδειξη για αντιμετώπιση με MMX

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα	Κακήθες Σβάννωμα
Αγγειοενδοθηλίωμα	Ερυθροπλακία του Queyrat	Νόσος Bowen
Κακήθης φακή	Εξωμαζική νόσος του Paget	Άτυπο Ινοξάνθωμα
Μικροκυτταρικό καρκίνωμα των Εξαρτημάτων	Επηρεμένο Δερματοϊνοσάρκωμα	Κακήθες Ινώδες Ιστιοκύττωμα
Καρκίνωμα των Σμηγματογόνων αδένων	Κερατοακάνθωμα	Αδενοκαρκίνωμα των Εκκρινών αδένων
Αιμαγγειοενδοθηλίωμα	Καρκίνωμα των κυττάρων του Μέρκελ	Μποβеноειδής βλατίδωση
Αιμαγγειοσάρκωμα	Αγγειοσάρκωμα	Καρκίνωμα των Αποκρινών αδένων
Κακήθες Κυλινδρικό	Λεμφοεπιθηλιοματώδες καρκίνωμα του δέρματος	Λειμοσάρκωμα

Μετά από συμβατική χειρουργική αφαίρεση, λόγω των συχνών υποτροπών, οι ασθενείς χρήζουν εκτός από πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις και επιπλέον αντιμετώπιση με άλλες μεθόδους (πχ ΑΚΘ, ΧΜΘ) με περαιτέρω φυσική και ψυχολογική επιβάρυνση τους.

Τα αυθαίρετα ευρέα όρια εκτομής στη συμβατική χειρουργική αφαίρεση, σε κάποιες ανατομικές περιοχές οδηγούν σε μη αποδεκτά αισθητικά ή/και λειτουργικά αποτελέσματα. Αντίθετα στη MMX τα όρια εκτομής περιλαμβάνουν μόνο το απαραίτητο όριο και δε 'θυσιάζεται' επιπλέον υγιές ιστός. Έτσι, στη MMX η αποκατάσταση είναι ευκολότερη και αισθητικά πιο αποδεκτή.

Η εμφάνιση όλο και περισσότερων καρκινωμάτων του δέρματος σε νεαρά άτομα λόγω του τρόπου ζωής αλλά και σε ηλικιωμένους σε συνάρτηση με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, επιβάλλει την πρόσβαση σε εξειδικευμένες θεραπευτικές επιλογές.

Υπάρχει ανάγκη και είναι εφικτή η εφαρμογή της MMX σε καρκινώματα υψηλού κινδύνου για υποτροπή & μετάσταση, ειδικά στα εκπαιδευτικά Δερματολογικά Τμήματα ώστε να εκπαιδεύονται και οι νεότεροι ιατροί Δερματολόγοι – Αφροδισιολόγοι.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, et al. Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol 1998;39(1):79-97
- Brodland DG, Amonette R, et al. The History and Evolution of Mohs Micrographic Surgery. Dermatol Surg 2000;26(4):303-307
- Patel TN, Patel SB, Franca K, et al. Mohs micrographic surgery: history, technique, and advancements. Skinmed. 2014 Sep-Oct;12(5):289-92
- Nouri K, Rivas MP. A primer of Mohs micrographic surgery: common indications. Skinmed. 2004 Jul-Aug;3(4):191-6.
- Vuyk HD, Lohuis PJ. Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. Clin Otolaryngol. 2001 Aug;26(4):265-73.
- Snow SN, Madjar DD Jr. Mohs surgery in the management of cutaneous malignancies. Clin Dermatol 2001 May-Jun;19(3):339-47.
- Telfer N R. Mohs Micrographic Surgery for Nonmelanoma Skin Cancer. Clin Dermatol. 1995;13(6):593-600.
- Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. Arch Dermatol. 2002 Aug;138(8):1043-51.
- Vajdi T, Eilers R, Jiang SIB. Clinical Characteristics of Non-Melanoma Skin Cancers Recurring within 5 years after Mohs Micrographic Surgery: Single Institution Retrospective Chart Review. J Clin Investig Dermatol. 2017 Jan;5(1).
- Smeets NW, Kuijpers DJ, Nelemans P, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face—results of a retrospective study and review of the literature. Br J Dermatol. 2004 Jul;151(1):141-7.
- Snow SN, Madjar DD Jr. Mohs Surgery in the Management of Cutaneous Malignancies. Clin Dermatol 2001;19(3):339-347
- Newlands C, Currie R, Memon A, et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May;130(S2):S125-S132.
- Revenaugh PC, Seth R, Lucas J, Fritz MA. Multidisciplinary approach to large cutaneous tumors of the head and neck. Dermatol Clin. 2011 Apr;29(2):319-24. Review.
- Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, Malvehy J, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(17):2604-8.
- Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, et al. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. Facial Plast Surg Clin North Am. 2017 Aug;25(3):291-301.
- Palmer VM, Wilson PR. Incompletely excised basal cell carcinoma: residual tumor rates at Mohs re-excision. Dermatol Surg. 2013 May;39(5):706-18.



17. Cernea SS, Gontijo G, Pimentel ER, et al. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. *An Bras Dermatol*. 2016 Sep-Oct;91(5):621-627.
18. Smith SP, Foley EH, Grande DJ. Use of Mohs micro-graphic surgery to establish quantitative proof of heightened tumor spread in basal cell carcinoma recurrent following radiotherapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:1012-6.
19. Smith SP, Grande DJ. Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:26-30.
20. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery fixed-tissue technique for melanoma of the nose. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:1111-20.
21. Valentín-Nogueras SM, Brodland DG, Zitelli JA, et al. Mohs Micrographic Surgery Using MART-1 Immunostain in the Treatment of Invasive Melanoma and Melanoma In Situ. *Dermatol Surg*. 2016 Jun;42(6):733-44.
22. Dawn ME, Dawn AG, Miller SJ. Mohs surgery for the treatment of melanoma in situ: a review. *Dermatol Surg*. 2007 Apr; 33(4):395-402.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Δέσποινα Εξαδακτύλου

email: despgr@hotmail.com

Τηλ: +302132073093



Αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας ακμής με χρήση δύο προϊόντων με κεραμίδια και σαλικυλικό οξύ ως συμπληρωματική αγωγή

Ασπασία Ζαχαρή¹, Μαρία Κοσμάδακη², Γιώργος Λάριος², Βασιλική Πανταζή², Δημήτρης Σγούρος²

¹Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, MD-PhD, Ιδιώτης Ιατρός, Αθήνα, Ελλάδα

²Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Ιδιώτης Ιατρός, Αθήνα, Ελλάδα

Treatment of mild/moderate acne using two products containing ceramides and salicylic acid as adjunctive therapy

Aspasia Zahari¹, Maria Kosmadaki², Dimitris Sgouros², Giorgios Larios², Vassiliki Pantazi²

¹Dermatologist-Venereologist, MD-PhD, Private Practice, Athens, Greece

²Dermatologist-Venereologist, Private Practice, Athens, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ανοχής και της επίδρασης στην ποιότητα ζωής ενός συνδυασμού δύο προϊόντων με κεραμίδια, σαλικυλικό οξύ και νιασιναμίδη (Blemish Control Cleanser και Blemish Control Gel, CeraVe, L'Oréal), ως συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας ακμής.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα έρευνα εντάχθηκαν άτομα άνω των 13 ετών, με ήπια/μέτρια ακμή, υπό δερματολογική παρακολούθηση. Στην αρχική επίσκεψη, πραγματοποιήθηκε κλινική αξιολόγηση του ασθενούς ως προς συγκεκριμένα δερματικά συμπτώματα, μαζί με καταγραφή της αναφερόμενης από τον ασθενή δυσφορίας και επίδρασης της νόσου στην ποιότητα ζωής. Βάσει ευρημάτων, έγινε σύσταση για χρήση των δύο προϊόντων για 8 εβδομάδες, συμπληρωματικά με τοπική/συστηματική φαρμακευτική αγωγή. Στις δύο επισκέψεις αξιολόγησης πραγματοποιήθηκε επανεκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς ως προς τις ίδιες παραμέτρους, και προσδιορίστηκε η ανοχή στο προϊόν και η συνολική ικανοποίηση από αυτό.

Αποτελέσματα: 50 άτομα ακολούθησαν την αγωγή, με το 94% αυτών να συμμορφώνονται πλήρως με τη συνιστώμενη θεραπεία. Μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, καταγράφηκε σημαντική βελτίωση κατά 17% στο επίπεδο σημγματόρροιας και κατά $\geq 78,3\%$ σε όλες τις υπόλοιπες κλινικές παραμέτρους που εξετάστηκαν (βαρύτητα ακμής, διεσταλμένοι πόροι, ξηρότητα, απολέπιση και ερύθημα) συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη (τιμή $p < 0,001$). Ο τύπος της ακμής παρουσίασε τάση μετατροπής από μικτό σε φαγεσωρικό ενώ οι περιοχές εντοπισμού της και οι επιπλοκές της περιορίστηκαν σε σχέση με την αρχική επίσκεψη. Επίσης, καταγράφηκε σημαντική βελτίωση κατά $\geq 76,9\%$ σε όλες τις παραμέτρους της δυσφορίας (πόνος, αίσθημα νυγμού, κνησμού και καύσου), και κατά $\geq 73\%$ σε όλες τις παραμέτρους της επίδρασης στην ποιότητα ζωής που εξετάστηκαν, συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη (τιμή $p < 0,001$). Τέλος, καταγράφηκε υψηλός βαθμός ικανοποίησης με τα προϊόντα και ανοχής σε αυτά, τόσο από ιατρούς όσο και από ασθενείς.

Συμπέρασμα: Μετά την εφαρμογή των προϊόντων ως συμπληρωματική αγωγή της θεραπείας της ήπιας/μέτριας ακμής βελτιώθηκαν σημαντικά τα βασικά κλινικά συμπτώματα της ακμής, αλλά και η αναφερόμενη από τον ασθενή δυσφορία και επίδραση στην ποιότητα ζωής, και καταγράφηκε υψηλός βαθμός ανοχής και ικανοποίησης.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Ακμή, κεραμίδια, σαλικυλικό οξύ, ποιότητα ζωής, ανοχή



ABSTRACT

Objective: The purpose of the study was to evaluate the efficacy, tolerance and effect on quality of life (QoL) of two products in combination (Blemish Control Cleanser and Blemish Control Gel, CeraVe, L'Oreal) containing ceramides, salicylic acid and niacinamide, used as adjunctive therapy for the treatment of mild/moderate acne.

Methods: Patients with mild/moderate acne over 13 years old participated in this investigation, under a Physician's supervision. During the initial visit, a clinical examination was performed to evaluate specific characteristics of the skin, along with the patient-reported discomfort and quality of life. Depending on the findings, an 8 week-adjunctive use of the two products, in combination with topical/systematic medication, was recommended. During the two evaluation visits, all the symptom-related parameters were reassessed, along with the tolerance rate and the overall satisfaction for the products.

Results: 50 subjects used the products, with 94% of them fully complying with the recommended treatment. After 8 weeks of use, a significant improvement of 17% in seborrhea and $\geq 78.3\%$ in all other clinical parameters evaluated (acne severity, enlarged pores, dryness, exfoliation, and erythema) was recorded compared to the initial visit ($p < 0.001$). The type of acne presented a trend towards switching from mixed to retentional, while acne localization and complications were limited, compared to the initial visit. A significant improvement of $\geq 76.9\%$ was observed in all discomfort sensations (skin pain, burning, itching, and tingling sensations), and of $\geq 73\%$ was also recorded in relation to all QoL parameters evaluated, compared to the initial visit ($p < 0.001$). A high degree of satisfaction and tolerance was recorded by both physicians and patients.

Discussion: The products under investigation, used as adjunctive therapy, managed to improve the mild/moderate acne-related clinical symptoms and patient-reported discomfort and effect on QoL, demonstrating at the same time a high degree of tolerance and satisfaction from their use, according to both patients and doctors.

KEYWORDS: Acne, ceramides, salicylic acid, quality of life, tolerance

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοινή ακμή (*Acne vulgaris*) χαρακτηρίζεται ως χρόνια πάθηση, επηρεάζοντας το 85% των εφήβων παγκοσμίως, αλλά και τους ενήλικες, με εκτιμώμενο παγκόσμιο επιπολασμό (για όλες τις ηλικίες) 9,38% (Vos et al., 2012). Η κλινική εικόνα των ασθενών με ακμή χαρακτηρίζεται πρωτογενώς από ανοιχτούς ή κλειστούς φαγέσωρες και φλεγμονώδεις βλάβες, όπως βλατίδες, φλύκταινες και οζίδια, ενώ δευτερογενώς οι ασθενείς πιθανόν να παρουσιάσουν ουλές, υπερμελάγχρωση και ερύθημα.

Πρόκειται για μία φλεγμονώδη νόσο των τριχοσμηγματογόνων θυλάκων της επιδερμίδας, με τέσσερις βασικούς παράγοντες να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της: τις μεταβολές στη διαδικασία κερατινοποίησης των κερατινοκυττάρων (υπερκερατινοποίηση του τριχοσμηγματογόνου πόρου), οι οποίες οδηγούν σε σχηματισμό φαγεσώρων, την ανισορροπία του μικροβιώματος, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του βακτηρίου *Cutibacterium acnes*, την αυξημένη παραγωγή διαμεσο-

λαβητών της φλεγμονής, όπως ιντερλευκινών (IL)-1β, και την αυξημένη παραγωγή σμήγματος. Επιπλέον, επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες, οι διατροφικές συνήθειες και η κληρονομικότητα ενδέχεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου, ωστόσο, ο ρόλος και η σχετική τους βαρύτητα παραμένουν ακόμη ασαφείς.

Μία ακόμη σημαντική παράμετρος που επηρεάζει την εμφάνιση ακμής είναι οι έμφυτες ανωμαλίες στον επιδερμικό φραγμό (Shin et al., 2018; Jordan and Baldwin 2016; Pappas et al., 2018; Thiboutot et al., 2013), οι οποίες οδηγούν σε αυξημένη έκκριση σμήγματος, διαδερμική απώλεια νερού, και μειωμένη ενυδάτωση του δέρματος (Yamamoto and Takenouchi 1995). Πιο συγκεκριμένα, η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού που χαρακτηρίζεται από μείωση των κεραμιδίων, ειδικά των κεραμιδίων 1, 3 και 6-II, συμβάλλει στη δημιουργία φαγεσώρων (Shin et al., 2018; Yamamoto and Takenouchi 1995), ενώ οδηγεί σε αύξηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος (Trans Epidermal Water Loss, TEWL), που προκαλεί ξηρότητα, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος σε αλλεργιογόνα συστατικά και ου-

σίες που προκαλούν ερεθισμό και διευκολύνει την είσοδο μικροβίων (Li et al., 2020; Spada et al., 2021). Παράλληλα η αύξηση της TEWL συνδέεται με απορρόμηση του πολλαπλασιασμού των επιδερμικών κυττάρων και διατάραξη της ικανότητας απολέπισης του δέρματος, φαινόμενα που οδηγούν σε υπερκεράτωση και αίσθημα κνησμού (Piquero-Casals et al., 2021).

Τα συμπτώματα της ακμής, εκτός των άλλων, επιδρούν αρνητικά και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς έχουν συνδεθεί ακόμα και με την εμφάνιση κατάθλιψης, ιδιαίτερα στους εφήβους. Συνεπώς, η ακριβής αξιολόγηση της νόσου από τον θεράποντα δερματολόγο και η έγκαιρη επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, η οποία θα αποτρέψει τυχόν επιπλοκές, όπως δυσχρωμικές αλλοιώσεις ή ήπιες ουλές, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική. Η ήπια ακμή συνήθως χρήζει μόνο τοπικής θεραπείας, ενώ η πιο βαριά ακμή, που συνοδεύεται από παρουσία ουλών, και η αποτυχία ανταπόκρισης σε τοπικές θεραπείες, οδηγούν σε ανάγκη λήψης συστηματικής θεραπείας, σε συνδυασμό με τοπική.

Τα ενυδατικά σκευάσματα που περιέχουν κεραμίδια είναι κλινικά αποδεδειγμένο πως είναι ικανά να υποστηρίξουν τη διαχείριση δερματικών παθήσεων, μειώνοντας τη βαρύτητα της νόσου και το ενδεχόμενο υποτροπής και ενισχύοντας τη δράση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών θεραπειών (Del Rosso 2019). Τα οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση ενυδατικών σκευασμάτων με κεραμίδια έχει δείχθει ότι ενισχύονται περαιτέρω με την προσθήκη συστατικών που συμβάλλουν στην περαιτέρω εξισορρόπηση του επιδερμικού φραγμού (Spada et al., 2021). Επιπλέον, και άλλα είδη θεραπειών έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην καταπολέμηση της ακμής, όπως ο συνδυασμός σαλικυλικού, γλυκολικού και άλλων οξέων, ο οποίος έδειξε υψηλή αποτελεσματικότητα ως προς τον έλεγχο των συμπτωμάτων της ακμής, φλεγμονώδους ή μη, και η χρήση α-υδροξυοξέων (alpha hydroxy acids, AHAs) που έδειξε αποτελεσματικότητα ως προς τη βελτίωση του χρωματικού τόνου του δέρματος και των ατελειών, εκτός από τη μείωση του αριθμού των βλαβών

Ο στόχος της παρούσας έρευνας ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα, την επίδραση στην ποιότητα ζωής και την ανοχή ενός συνδυασμού δύο προϊόντων (Blemish Control Cleanser και Blemish Control Gel, CeraVe), τα οποία περιέχουν τρία βασικά κεραμίδια, τα 1, 3 και 6-II, σαλικυλικό οξύ 2% και νιασιναμίδη, και εφαρμόζονται ως συμπληρωματική αγωγή κατά τη θεραπεία ασθενών με ήπια/μέτρια ακμή, που τελούν υπό δερματολογική παρακολούθηση στην Ελλάδα.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η έρευνα συμπεριέλαβε άτομα ηλικίας 13 ετών και άνω, που έπασχαν από ήπια έως μέτρια ακμή (επιπέδου 1 έως 3 στην Παγκόσμια Κλίμακα Αξιολόγησης της Ακμής) (Global Evaluation of Acne, GEA) (Dréno et al., 2011), οι οποίοι λάμβαναν ή τους είχε συνταγογραφηθεί πρόσφατα:

- Τοπική φαρμακευτική αγωγή για την ακμή, συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά των εξής: αδαπαλένη, αζελαϊκό οξύ, 0,1% αδαπαλένης/υπεροξείδιο βενζολίου, 0,3% αδαπαλένης/υπεροξείδιο βενζολίου/τρετινοΐνη/κλινδαμυκίνη, υπεροξείδιο βενζολίου/κλινδαμυκίνη,
- Τοπική ή συστηματική φαρμακευτική αγωγή για την ακμή, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, των εξής: από του στόματος αντιβιοτικά και αντισυλληπτικά.

Δε συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με βαριά ή πολύ βαριά ακμή (επιπέδου 4-5 στην κλίμακα GEA), ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν από του στόματος ισοτρετινοΐνη, ασθενείς που είχαν εμφανίσει προηγουμένως αλλεργία, αναφυλαξία ή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά των μελετώμενων προϊόντων, ή αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, προκληθείσα από λοσιόν καθαρισμού και ενυδατικές κρέμες. Επιπλέον, δε συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με οποιαδήποτε κλινική εκδήλωση εντοπισμένη στην περιοχή (ή στις περιοχές) θεραπείας ή άλλες διαταραχές που, κατά τη γνώμη του γιατρού, θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αξιολόγηση των προϊόντων της μελέτης, και ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να προσέλθουν στις επισκέψεις της μελέτης και να ακολουθήσουν το θεραπευτικό σχήμα. Τέλος, δε συμπεριλήφθηκαν οι έγκυοι ή οι θηλάζουσες γυναίκες.

Η μελέτη διεξήχθη στο ιατρείο του Δερματολόγου, κατά τη διάρκεια τριών επισκέψεων: μίας αρχικής επίσκεψης και δύο επισκέψεων αξιολόγησης (επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης), οι οποίες διεξήχθησαν 4 και 8 εβδομάδες μετά την αρχική επίσκεψη, αντίστοιχα.

Κατά την αρχική επίσκεψη, πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού και δημογραφικών στοιχείων του ασθενούς από τον θεράποντα ιατρό, καθώς και αρχική κλινική αξιολόγηση του δέρματος, ώστε ο θεράπων ιατρός/δερματολόγος να εκτιμήσει τη βαρύτητα της ακμής, να προσδιορίσει τον τύπο, τον εντοπισμό και τις επιπλοκές της ακμής, καθώς και να αξιολογήσει το επίπεδο σμηγματόρροιας, διεσταλμένων πόρων, ξηρότητας, απολέπισης και ερυθρήματος του δέρματος.



Παράλληλα, οι ασθενείς, αξιολόγησαν οι ίδιοι το αίσθημα δυσφορίας στο δέρμα τους, αξιολογώντας τον πόνο και το αίσθημα κνησμού, νυγμού και καύσου που τους επέφερε η ακμή. Επιπλέον, οι ασθενείς αξιολόγησαν την επίδραση της ακμής στην ποιότητα ζωής τους, μέσω της συμπλήρωσης κατάλληλου ερωτηματολογίου. Τέλος, έγινε καταγραφή τυχόν τοπικής ή συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής που λάμβανε κάθε ασθενής, έως την έναρξη της παρακολούθησης των 8 εβδομάδων.

Στη συνέχεια, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν από τον θεράποντα δερματολόγο, ανάλογα με τα ευρήματα και τη βαρύτητα της ακμής, προκειμένου να καθοριστεί το σχέδιο χορήγησης των προϊόντων CeraVe Blemish Control Cleanser και Gel ως προς την ακριβή δόση και τη συχνότητα χορήγησης, και δόθηκε η σχετική σύσταση. Οι ασθενείς έλαβαν τα προϊόντα CeraVe Blemish Control Cleanser και Gel συνολικά για 8 εβδομάδες, ως συμπληρωματική αγωγή σε συνδυασμό με τοπική φαρμακευτική αγωγή (συνταγογραφημένη είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια της αρχικής επίσκεψης), κάθε μέρα ή κάθε δεύτερη μέρα, με συχνότητα άπαξ ή δις ημερησίως.

Κατά τη διάρκεια των δύο επισκέψεων αξιολόγησης, εκτιμήθηκαν εκ νέου οι παράμετροι οι οποίες είχαν αξιολογηθεί αρχικά. Επιπλέον, οι ιατροί εκτίμησαν τον βαθμό συμμόρφωσης των ασθενών με τη λήψη της αγωγής που τους συστήθηκε. Τέλος, τόσο οι ασθενείς όσο και οι ιατροί αξιολόγησαν την ανοχή στα προϊόντα και την ικανοποίησή τους με αυτά.

της ακμής ήταν τα 4 έτη ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης δερματικών βλαβών λόγω της ακμής, για πρώτη φορά, σύμφωνα με τη μαρτυρία των ασθενών, ήταν τα 16 έτη.

Πριν από την αρχική επίσκεψη, το 38% των ασθενών βρίσκονταν ήδη υπό φαρμακευτική αγωγή. Μετά την αρχική επίσκεψη, για το 86% των ασθενών συνταγογραφήθηκε νέα τοπική αγωγή, διαφορετική της προηγούμενης, για το 2% συνταγογραφήθηκε πρόσθετη αγωγή, για χρήση μαζί με την προηγούμενη, ενώ το 12% των ασθενών συνέχισε τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβανε και προ αρχικής επίσκεψης. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 5 ομάδες θεραπείας, βάσει της συνταγογραφηθείσας τοπικής αγωγής που λάμβαναν, με κάθε μια από αυτές να περιλαμβάνει 10 ασθενείς:

- Ομάδα 1: Indoxyl (1% κλινδαμυκίνη/3% υπεροξείδιο βενζολίου),
- Ομάδα 2: Epiduo (0,1% αδαπαλένη/2,5% υπεροξείδιο βενζολίου) κάθε βράδυ,
- Ομάδα 3: Epiduo (0,1% αδαπαλένη/2,5% υπεροξείδιο βενζολίου) κάθε δεύτερο βράδυ,
- Ομάδα 4: Tretinoin (γαληνικό σκεύασμα 0,05% τρετινοΐνης) και
- Ομάδα 5: Azelaic acid (20% αζελαϊκό οξύ).

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται στοιχεία ως προς το σχέδιο θεραπείας και τη συμμόρφωση σε αυτό. Η συνήθης σύσταση του θεράποντος ιατρού για το προϊόν CeraVe Blemish Control Cleanser ήταν χρήση δύο φο-

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συμμετείχαν 50 άτομα (76% γυναίκες) διάμεσης ηλικίας 23 ετών, εκ των οποίων το 34% έπασχαν από ακμή φλεγμονώδους τύπου, το 18% από μη φλεγμονώδη (φαγεσωρική) και το 48% από μικτού τύπου ακμή. Για τους ήδη διαγνωσμένους ασθενείς, ο μέσος χρόνος από την πρώτη διάγνωση

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Χαρακτηριστικά ασθενών	Ποσοστό ασθενών (N=50)
Άντρες (%)	24
Γυναίκες (%)	76
Διάμεση ηλικία (έτη)	23
Μέσος χρόνος από διάγνωση ακμής (έτη)	4
Μέση ηλικία εμφάνισης πρώτων συμπτωμάτων ακμής (έτη)	16
Φωτότυπος κατά Fitzpatrick	
I (%)	2
II (%)	12
III (%)	68
IV (%)	18
V (%)	-
VI (%)	-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Σχέδιο χορήγησης θεραπείας και συμμόρφωση ασθενών με τη συνιστώμενη θεραπεία.

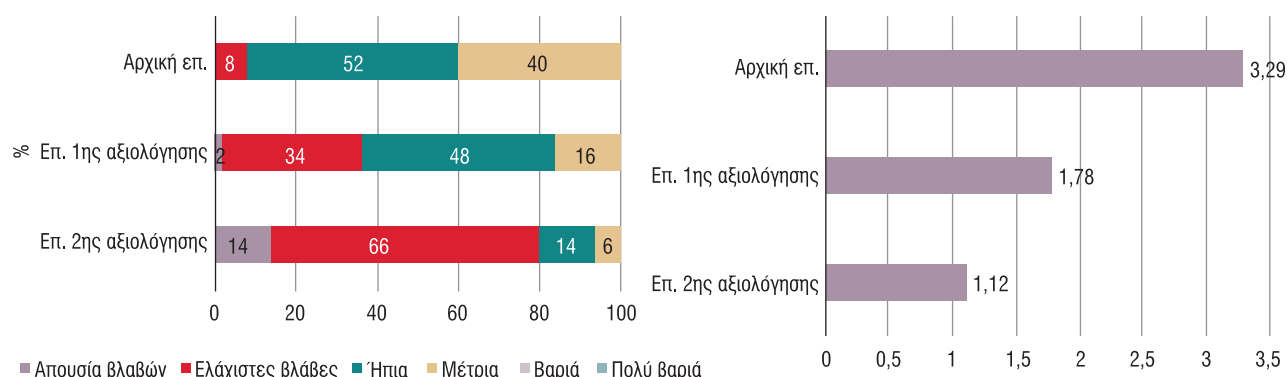
Χορήγηση προϊόντων CeraVe Blemish Control (N=308)	
Συχνότητα	
Cleanser:	
1 φορά/ημέρα (βράδυ) (%)	20
2 φορές/ημέρα (πρωί-βράδυ) (%)	80
Gel:	
Κάθε ημέρα (%)	78
Κάθε δεύτερη ημέρα (%)	22
1 φορά/ημέρα (πρωί) (%)	58
1 φορά/ημέρα (βράδυ) (%)	28
2 φορές/ημέρα (πρωί-βράδυ) (%)	14
Σύσταση χρήσης συμπληρωματικού προϊόντος περιποίησης	
Συμπληρωματικό προϊόν περιποίησης (%)	72
Είδος συμπληρωματικού προϊόντος περιποίησης:	
Αντιηλιακή προστασία (%)	94
Συμμόρφωση	
Πλήρης (%)	94
Μερική (%)	6

ρές (πρωί-βράδυ) την ημέρα (στο 80% των ασθενών) και για το προϊόν CeraVe Blemish Control Gel ήταν χρήση κάθε μέρα (στο 78%) μόνο το πρωί (58%). Στο 72% των ασθενών όλων των ομάδων (με εξαίρεση την ομάδα «Epiduo κάθε δεύτερο βράδυ» στους ασθενείς της οποίας δεν έγινε σύσταση πρόσθετου προϊόντος), έγινε σύσταση χρήσης ενός πρόσθετου προϊόντος περιποίησης, που αφορούσε για το 94% των ασθενών τη χρήση αντιηλιακού προϊόντος.

Το 94% των ασθενών συμμορφώθηκε πλήρως με τη συνιστώμενη θεραπεία. Μόνο ένας ασθενής άλλαξε την τοπική θεραπεία Epiduo από κάθε βράδυ σε κάθε δεύτερο βράδυ, από την αρχική στην 1^η επίσκεψη αξιολόγησης, ενώ τρεις ασθενείς (6%) τροποποίησαν το σχέδιο θεραπείας από την 1^η στην 2^η επίσκεψη αξιολόγησης, λόγω θεωρηθείσας έλλειψης αποτελεσματικότητας στη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Η βαρύτητα της ακμής κατά την αρχική επίσκεψη και τις επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, έτσι όπως αξιολογήθηκε από τον θεράποντα δερματολόγο για όλους τους ασθενείς και με βάση την κλίμακα GEA, παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Μετά από 4 εβδομάδες

χρήσης των προϊόντων καταγράφηκε στους ασθενείς σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της ακμής, με μείωση του ποσοστού των ασθενών που παρουσίαζαν ήπιες έως μέτριες βλάβες από 92% κατά την αρχική επίσκεψη σε 64% κατά την επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης (βελτίωση κατά 68,8%, $p<0,001$) (Εικόνα 1Α). Επιπλέον, καταγράφηκε σημαντική μείωση και στη γενική βαθμολογία GEA κατά 45,9% ($p<0,001$) (Εικόνα 1Β). Μετά από 8 εβδομάδες χρήσης των προϊόντων καταγράφηκε στους ασθενείς σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της ακμής, με μείωση του ποσοστού των ασθενών που παρουσίαζαν ήπιες έως μέτριες βλάβες από 92% κατά την αρχική επίσκεψη σε 20% κατά την επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης (βελτίωση κατά 78,3%, $p<0,001$) (Εικόνα 1Α). Επιπλέον, καταγράφηκε σημαντική μείωση και στη γενική βαθμολογία GEA κατά 65,9% ($p<0,001$) (Εικόνα 1Β). Τέλος, τα σημειώθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά βελτίωσης ανά ομάδα τοπικής θεραπείας, μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας: 100% για το Indoxyl, 30% για το Epiduo κάθε βράδυ, 78% για το Epiduo κάθε δεύτερο βράδυ, 88% για το Tretinoin και 100% για το Azelaic Acid.



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Αξιολόγηση της βαρύτητας της ακμής, με βάση την κλίμακα GEA, σε αρχική επίσκεψη και επισκέψεις 1ης και 2ης αξιολόγησης: **(Α)** Παρουσία και βαρύτητα βλαβών, **(Β)** Βαθμολογία GEA (μέση τιμή).

Ο τύπος της ακμής κατά την αρχική επίσκεψη και τις επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, έτσι όπως αξιολογήθηκε από τον θεράποντα δερματολόγο παρουσιάζεται στην Εικόνα 2. Στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης παρατηρήθηκε μεταβολή από τον μικτό και τον φλεγμονώδη τύπο ακμής προς φαγεσωρικό τύπο, καθ' ό,τι, μετά από 4 εβδομάδες χρήσης των προϊόντων, καταγράφηκε:

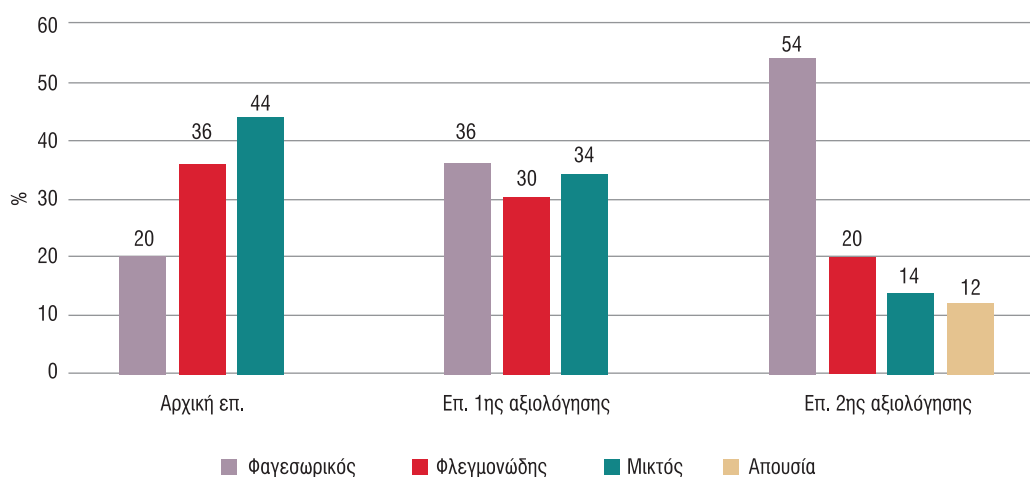
- μείωση του ποσοστού των ασθενών με φλεγμονώδη τύπο ακμής κατά 16,7% (36% των ασθενών αρχικά έναντι 30% στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης),
- μείωση του ποσοστού των ασθενών με μικτό τύπο ακμής κατά 22,7% (44% των ασθενών αρχικά έναντι 34% στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης), και
- αύξηση του ποσοστού ασθενών με φαγεσωρικό τύπο ακμής κατά 44,4% (20% των ασθενών αρχικά έναντι 36% στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης).

Στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης παρατηρήθηκε μετα-

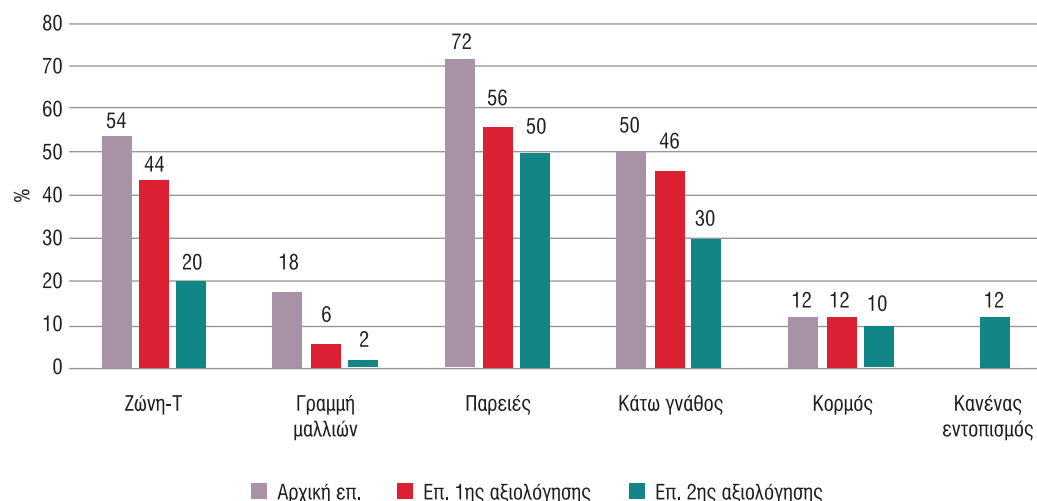
βολή από τον μικτό και φλεγμονώδη τύπο ακμής προς φαγεσωρικό τύπο ή και πλήρη απουσία φλεγμονωδών βλαβών, καθ' ό,τι, μετά από 8 εβδομάδες χρήσης των προϊόντων, καταγράφηκε:

- μείωση του ποσοστού των ασθενών με φλεγμονώδη τύπο ακμής κατά 44,4% (36% των ασθενών αρχικά έναντι 20% στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης),
- μείωση του ποσοστού των ασθενών με μικτό τύπο ακμής κατά 68,2% (44% των ασθενών αρχικά έναντι 14% στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης),
- αύξηση του ποσοστού ασθενών με φαγεσωρικό τύπο ακμής κατά 63% (20% των ασθενών αρχικά έναντι 54% στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης), και
- πλήρης απουσία βλαβών στο 12% των ασθενών.

Ο εντοπισμός της ακμής κατά την αρχική επίσκεψη και τις επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, έτσι όπως καταγράφηκε από τον θεράποντα δερματολόγο παρουσιάζεται στην Εικόνα 3. Και στις δύο επισκέψεις φά-



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Τύπος της ακμής σε αρχική επίσκεψη και επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης.



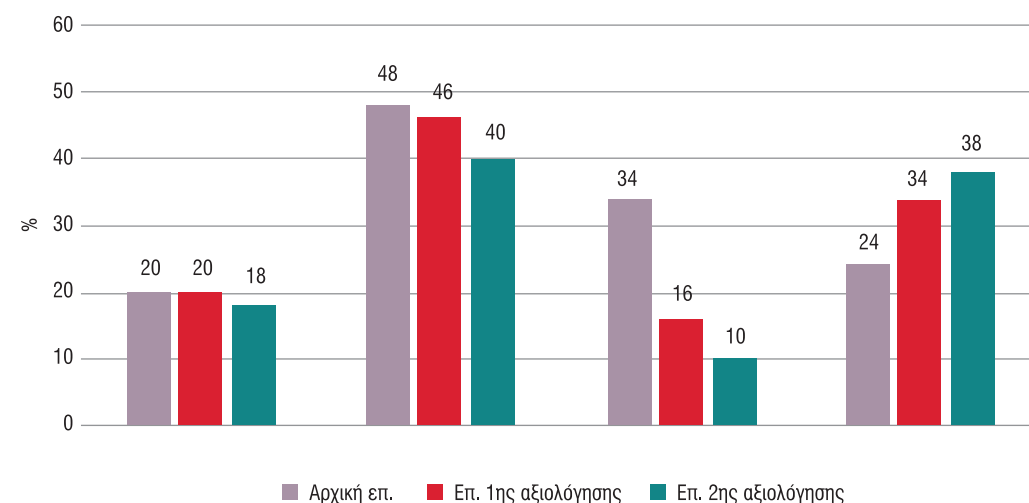
νηκε ότι ο εντοπισμός της ακμής για τους περισσότερους ασθενείς αφορούσε την περιοχή των παρειών (72% των ασθενών σε αρχική επίσκεψη και 56% και 50% των ασθενών σε επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, αντίστοιχα).

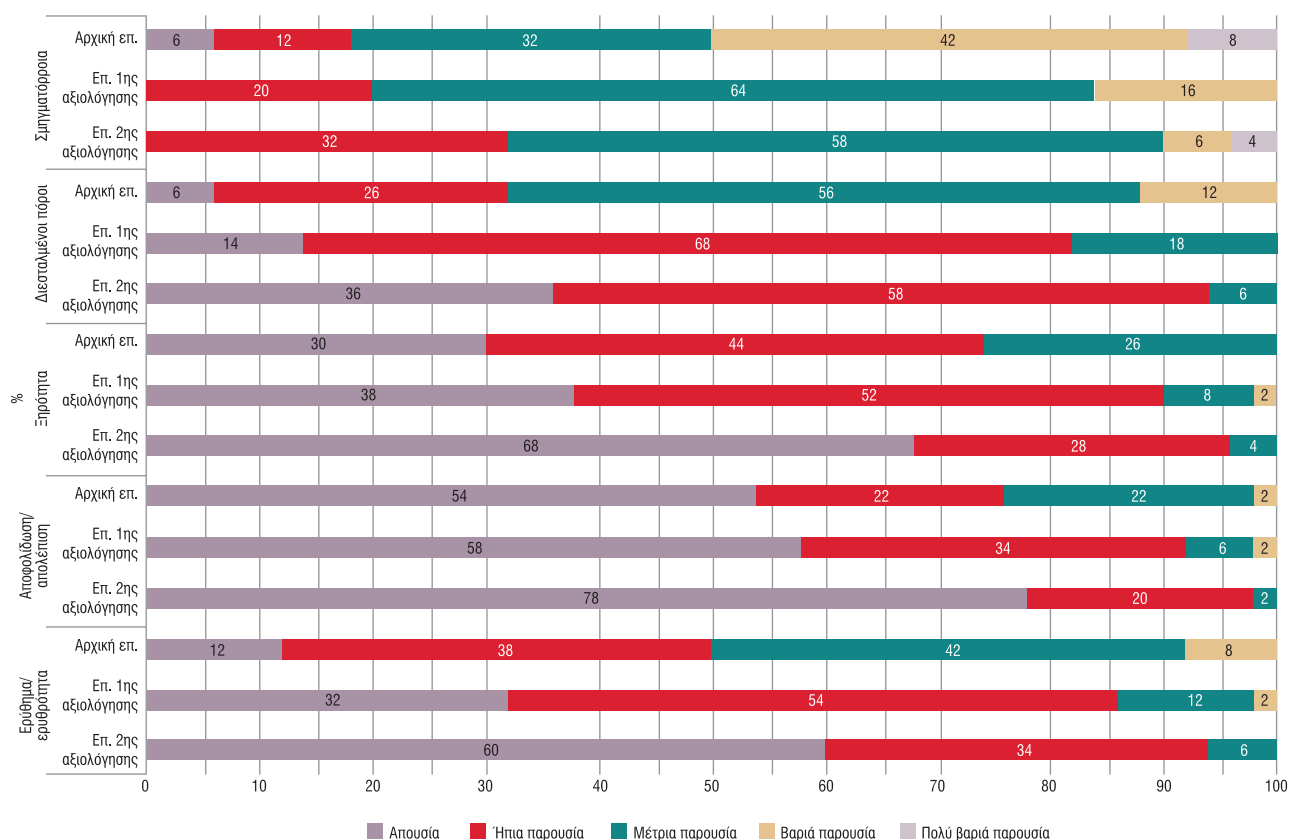
Οι επιπλοκές της ακμής κατά την αρχική επίσκεψη και τις επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, έτσι όπως καταγράφηκαν από τον θεράποντα δερματολόγο παρουσιάζονται στην Εικόνα 4. Και στις δύο επισκέψεις φάνηκε ότι η κύρια επιπλοκή της ακμής για τους περισσότερους ασθενείς αφορούσε το μεταφλεγμονώδες ερύθημα (48% των ασθενών σε αρχική επίσκεψη και 46% και 40% των ασθενών σε επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, αντίστοιχα), ενώ το ποσοστό των ασθενών χωρίς καμία επιπλοκή αυξήθηκε από 24% κατά την αρχική επίσκεψη σε 34% και 38% κατά τις επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, αντίστοιχα.

Η κατάσταση των ασθενών ως προς το ερύθημα, την απολέπιση, την ξηρότητα, τους διεσταλμένους πόρους και το επίπεδο σημηγατόρροιας, έτσι όπως αξιολογήθηκε από τον θεράποντα ιατρό αρχικά και στις επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, παρουσιάζεται στην Εικόνα 5. Όλα τα προαναφερθέντα συμπτώματα παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p < 0,001$) από την αρχική επίσκεψη έως κάθε επίσκεψη αξιολόγησης.

Στην αρχική επίσκεψη η αξιολόγηση των θεραπόντων ιατρών έδειξε ότι το 50% των ασθενών υπέφεραν από μέτριο έως βαρύ ερύθημα, το 24% από μέτρια έως βαριά απολέπιση, το 26% από μέτρια ξηρότητα, το 68% από μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς τους διεσταλμένους πόρους και το 82% από μέτρια έως πολύ βαριά σημηγατόρροια (Εικόνα 5).

Μετά από τη χρήση των προϊόντων για 4 εβδομά-





ΕΙΚΟΝΑ 5 | Αξιολόγηση κλινικής κατάστασης ως προς τα δερματικά συμπτώματα της ακμής, σε αρχική επίσκεψη και επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης, από τον θεράποντα ιατρό.

δες, κατά την επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, καταγράφηκε βελτίωση του ερυθήματος κατά 72% (14% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς το ερύθημα στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 50% αρχικά). Ως προς την απολέπιση καταγράφηκε 66,7% βελτίωση (8% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς την απολέπιση στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 24% αρχικά), ενώ ως προς την ξηρότητα καταγράφηκε 61,5% βελτίωση (10% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς την ξηρότητα στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 26% αρχικά). Παράλληλα, καταγράφηκε βελτίωση στους διεσταλμένους πόρους κατά 73,5% (18% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς τους διεσταλμένους πόρους στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 68% αρχικά). Βελτίωση καταγράφηκε και ως προς το επίπεδο σμηγματόρροιας, κατά 2,4% (80% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς τη

σμηγματόρροια στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 82% αρχικά) (Εικόνα 5).

Μετά από τη χρήση των προϊόντων για 8 εβδομάδες, κατά την επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, καταγράφηκε βελτίωση του ερυθήματος κατά 88% (6% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς το ερύθημα στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 50% αρχικά). Ως προς την απολέπιση καταγράφηκε 91,7% βελτίωση (2% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς την απολέπιση στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 24% αρχικά), ενώ ως προς την ξηρότητα καταγράφηκε 84,6% βελτίωση (4% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως ξηρότητα στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 26% αρχικά). Παράλληλα, καταγράφηκε βελτίωση στους διεσταλμένους πόρους κατά 91,2% (6% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς τους διεσταλμένους πόρους στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 68% αρχικά). Βελτίωση καταγράφηκε και ως προς το επίπεδο σμηγ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Βελτίωση αξιολογούμενων κλινικών συμπτωμάτων ανά ομάδα συγχρησιμοποιούμενης θεραπείας.

	Indoxyl	Επίδυο κάθε βράδυ	Επίδυο κάθε δεύτερο βράδυ	Tretinoin	Azelaic Acid
Σμηγματόρροια	0%	22%	22%	71%	-33%*
Διεσταλμένοι πόροι	100%	90%	100%	100%	33%
Ξηρότητα	N/A	75%	100%	N/A	0%
Απολέπιση	N/A	0%	100%	100%	100%
Ερύθημα	100%	60%	100%	100%	50%

N/A: δεν είχαν παρατηρηθεί περιπτώσεις μέτριας έως βαριάς κατάστασης κατά την αρχική επίσκεψη

*επιδείνωση των συμπτωμάτων σε συνδυασμό με azelaic acid

ματόρροιας, κατά 17% (68% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτρια έως πολύ βαριά κατάσταση ως προς τη σμηγματόρροια στην επίσκεψη 2^η αξιολόγησης, έναντι 82% αρχικά (Εικόνα 5).

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά βελτίωσης της μέτριας έως πολύ βαριάς κατάστασης για κάθε αξιολογούμενο σύμπτωμα ανά ομάδα συγχρησιμοποιούμενης τοπικής θεραπείας, με την κατηγορία των ασθενών που λαμβάναν Επίδυο κάθε δεύτερο βράδυ να παρου-

σιάζει συνολικά την υψηλότερη βελτίωση (100% βελτίωση σε όλες τις αξιολογούμενες κατηγορίες, με εξαίρεση τη σμηγματόρροια, όπου το υψηλότερο ποσοστό βελτίωσης παρατηρήθηκε στην κατηγορία των ασθενών υπό θεραπεία με Tretinoin).

Το αίσθημα νυγμού, κνησμού, καύσου και πόνου, έτσι όπως καταγράφηκε μέσω της αυτοαξιολόγησης των ασθενών αρχικά και στις επισκέψεις 1^ης και 2^ης αξιολόγησης, παρουσιάζεται στην Εικόνα 6. Καταγρά-



ΕΙΚΟΝΑ 6 | Αυτοαξιολόγηση δυσφορίας ασθενούς, σε αρχική επίσκεψη και επισκέψεις 1^ης και 2^ης αξιολόγησης.



φηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p < 0,001$) σε όλες τις προαναφερθείσες παραμέτρους.

Στην αρχική επίσκεψη η αξιολόγηση των θεραπόντων ιατρών έδειξε ότι το 26% των ασθενών υπέφεραν από μέτριο έως βαρύ αίσθημα νυγμού, το 30% από μέτριο έως βαρύ αίσθημα κνησμού, το 28% από μέτριο έως βαρύ αίσθημα καύσου, και το 26% από μέτριο έως βαρύ πόνο (Εικόνα 6).

Μετά από τη χρήση των προϊόντων για 4 εβδομάδες, κατά την επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, καταγράφηκε βελτίωση του αισθήματος νυγμού κατά 92,3% (2% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτριο έως βαρύ αίσθημα νυγμού στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 26% αρχικά). Ως προς το αίσθημα κνησμού καταγράφηκε 73,3% βελτίωση (8% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτριο έως βαρύ αίσθημα κνησμού στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 30% αρχικά), ενώ ως προς το αίσθημα καύσου καταγράφηκε 71,4% βελτίωση (8% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτριο έως βαρύ αίσθημα καύσου στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 28% αρχικά). Παράλληλα, καταγράφηκε βελτίωση στον πόνο κατά 76,9% (6% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτριο έως βαρύς πόνος στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 26% αρχικά) (Εικόνα 6).

Μετά από τη χρήση των προϊόντων για 8 εβδομάδες, κατά την επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, καταγράφηκε βελτίωση του αισθήματος νυγμού κατά 76,9% (6% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτριο έως βαρύ αίσθημα νυγμού στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 26% αρχικά). Ως προς το αίσθημα κνησμού καταγράφηκε 80% βελτίωση (6% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτριο έως βαρύ αίσθημα κνησμού στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 30% αρχικά), ενώ ως προς το αίσθημα καύσου καταγράφηκε 92,9% βελτίωση (2% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτριο έως βαρύ αίσθημα καύσου στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 28% αρχικά). Παράλληλα, κατα-

γράφηκε βελτίωση στον πόνο κατά 84,6% (4% των ασθενών συνολικά στην κατηγορία μέτριο έως βαρύς πόνος στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 26% αρχικά) (Εικόνα 6).

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα ποσοστά βελτίωσης της μέτριας έως βαριάς κατάστασης για κάθε αξιολογούμενο σύμπτωμα ανά ομάδα συγχρησιμοποιούμενης τοπικής θεραπείας, με τις κατηγορίες ασθενών που λαμβάναν Epiduo κάθε δεύτερο βράδυ και Tretinooin να παρουσιάζουν συνολικά τη μεγαλύτερη βελτίωση (100% βελτίωση σε όλες τις αξιολογούμενες κατηγορίες).

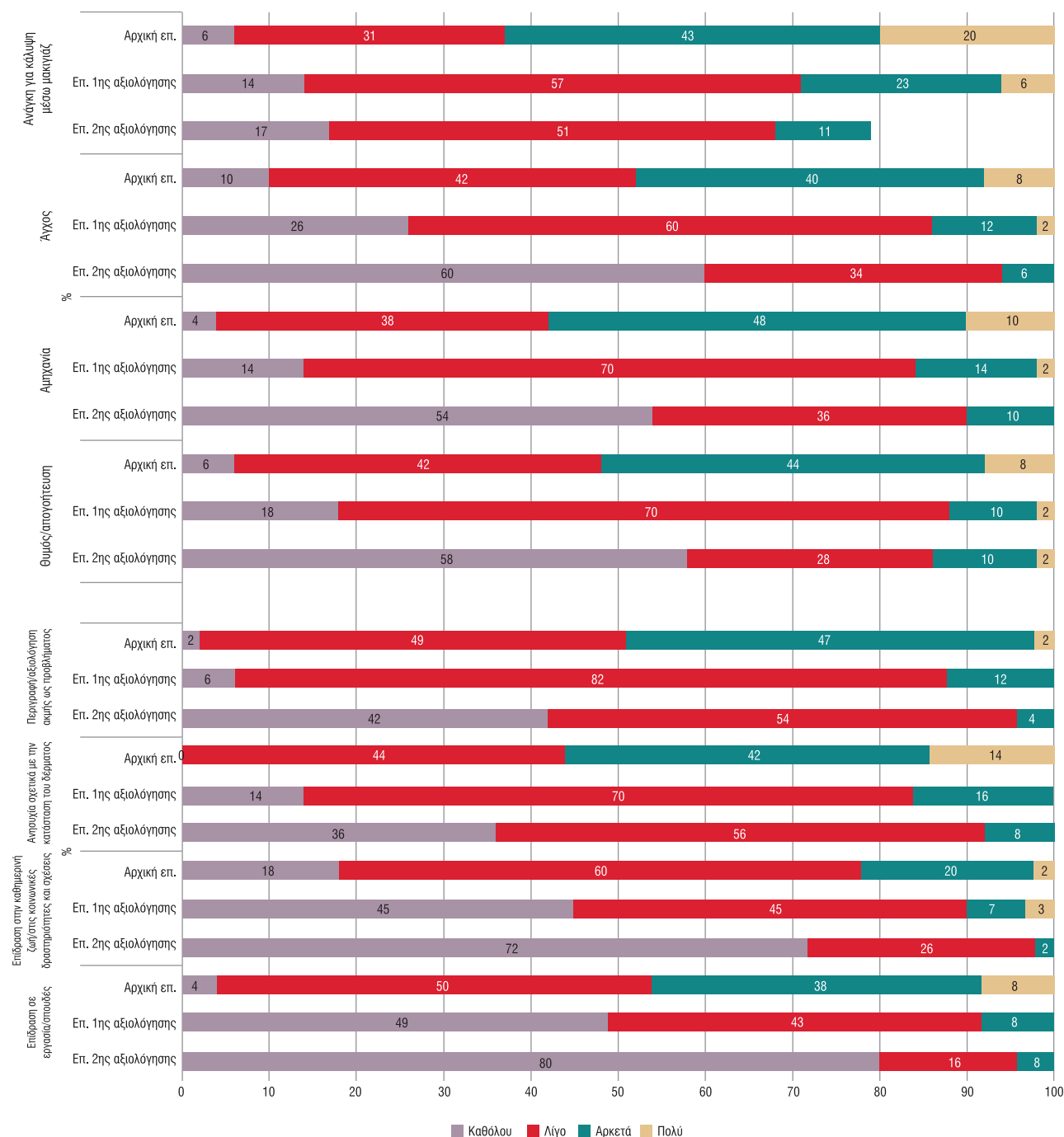
Όλες οι παράμετροι της ποιότητας ζωής των ασθενών, έτσι όπως αξιολογήθηκαν από τους ίδιους τους ασθενείς, βελτιώθηκαν σημαντικά από την αρχική επίσκεψη έως την επίσκεψη 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης ($p < 0,001$). Η επίδραση της ακμής στην ποιότητα ζωής των ασθενών παρουσιάζεται στην Εικόνα 7.

Μετά από τη χρήση των προϊόντων για 4 εβδομάδες, κατά την επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, οι ασθενείς ανέφεραν 76,9% βελτίωση στο αίσθημα θυμού/απογοήτευσης (12% των ασθενών συνολικά με αρκετό έως πολύ θυμό/απογοήτευση στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 52% αρχικά), ενώ 72,4% βελτίωση παρατηρήθηκε στο αίσθημα αμηχανίας (16% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως πολλή αμηχανία στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 58% αρχικά). Καταγράφηκε 70,8% βελτίωση στο αίσθημα άγχους (14% των ασθενών συνολικά με αρκετό έως πολύ άγχος στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 48% αρχικά), ενώ 54% βελτίωση παρατηρήθηκε στην ανάγκη κάλυψης του δέρματος μέσω μακιγιάζ (29% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως μεγάλη ανάγκη για χρήση μακιγιάζ στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 43% αρχικά) (Εικόνα 7Α). Παράλληλα, παρατηρήθηκε 54,5% βελτίωση στην επίδραση της ακμής στην καθημερινότητα και την κοινωνική ζωή και σχέσεις των ασθενών (10% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως μεγάλη επίδραση στην

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Βελτίωση αξιολογούμενων κλινικών συμπτωμάτων ανά ομάδα συγχρησιμοποιούμενης θεραπείας.

	Indoxyl	Epiduo κάθε βράδυ	Epiduo κάθε δεύτερο βράδυ	Tretinooin	Azelaic Acid
Πόνος στο δέρμα	100%	50%	100%	100%	N/A
Αίσθημα καύσου	100%	100%	100%	100%	N/A
Αίσθημα κνησμού	100%	100%	100%	100%	N/A
Αίσθημα νυγμού	0%	100%	100%	100%	N/A

N/A: δεν είχαν παρατηρηθεί περιπτώσεις μέτριας έως βαριάς κατάστασης κατά την αρχική επίσκεψη



ΕΙΚΟΝΑ 7 | Επίδραση της ακμής στην ποιότητα ζωής, όπως αναφέρθηκε από τους ασθενείς σε αρχική επίσκεψη και επισκέψεις 1^{ης} και 2^{ης} αξιολόγησης: **(Α)** Θυμός/απογοήτευση, αίσθημα αμηχανίας, άγχος, χρήση μακιγιάζ για λόγους κάλυψης, και **(Β)** Επίδραση στην εργασία και τις σπουδές, επίδραση στην καθημερινή ζωή/κοινωνικές δραστηριότητες και σχέσεις, ανησυχία για εμφάνιση/κατάσταση δέρματος, περιγραφή και αξιολόγηση ακμής ως πρόβλημα.

επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 22% αρχικά), ενώ 82,6% βελτίωση παρατηρήθηκε στην επίδραση της ακμής στην εργασία και τις σπουδές των ασθενών (8% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως μεγάλη επίδραση στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 46% αρχι-

κά). Τέλος, καταγράφηκε 71,4% βελτίωση στην ανησυχία των ασθενών σχετικά με την κατάσταση του δέρματός τους (16% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως πολλή ανησυχία στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 56% αρχικά), ενώ 75,5% βελτίωση παρατηρήθηκε



στη γενική περιγραφή/αξιολόγηση της ακμής ως «προβλήματος», που παρείχαν οι ασθενείς (12% των ασθενών συνολικά να την αξιολογούν ως «σημαντικό πρόβλημα» ή ως «χειρότερη από ποτέ», στην επίσκεψη 1^{ης} αξιολόγησης, έναντι 49% αρχικά) (Εικόνα 7B).

Μετά από τη χρήση των προϊόντων για 8 εβδομάδες, κατά την επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, οι ασθενείς ανέφεραν 73% βελτίωση στο αίσθημα θυμού/απογοήτευσης (14% των ασθενών συνολικά με αρκετό έως πολύ θυμό/απογοήτευση στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 52% αρχικά), ενώ 82,8% βελτίωση παρατηρήθηκε στο αίσθημα αμηχανίας (10% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως πολλή αμηχανία στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 48% αρχικά). Καταγράφηκε 87,5% βελτίωση στο αίσθημα άγχους (6% των ασθενών συνολικά με αρκετό έως πολύ άγχος στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 48% αρχικά), ενώ 82,5% βελτίωση παρατηρήθηκε στην ανάγκη κάλυψης του δέρματος μέσω μακιγιάζ (11% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως μεγάλη ανάγκη για χρήση μακιγιάζ στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 43% αρχικά) (Εικόνα 7A). Παράλληλα, παρατηρήθηκε 90,9% βελτίωση στην επίδραση της ακμής στην καθημερινότητα και την κοινωνική ζωή και σχέσεις των ασθενών (2% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως μεγάλη επίδραση στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 22% αρχικά), ενώ 91,3% βελτίωση παρατηρήθηκε στην επίδραση της ακμής στην εργασία και τις σπουδές των ασθενών (4% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως μεγάλη επίδραση στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 46% αρχικά). Τέλος, καταγράφηκε 85,7% βελτίωση στην ανησυχία των ασθενών σχετικά με την κατάσταση του δέρματός τους

(8% των ασθενών συνολικά με αρκετή έως πολλή ανησυχία στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 56% αρχικά), ενώ 91,8% βελτίωση παρατηρήθηκε στη γενική περιγραφή/αξιολόγηση της ακμής ως «προβλήματος», που παρείχαν οι ασθενείς (4% των ασθενών να την αξιολογούν συνολικά ως «σημαντικό πρόβλημα» ή ως «χειρότερη από ποτέ», στην επίσκεψη 2^{ης} αξιολόγησης, έναντι 49% αρχικά) (Εικόνα 7B).

Τέλος, τα ποσοστά βελτίωσης για όλες τις παραμέτρους ποιότητας ζωής που αξιολογήθηκαν ανά κατηγορία συγχρησιμοποιούμενης τοπικής θεραπείας, μετά από 8 εβδομάδες χρήσης των προϊόντων, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5, με τη μεγαλύτερη βελτίωση να παρατηρείται στις ομάδες των ασθενών που λάμβαναν Eriduo κάθε δεύτερο βράδυ, Indoxyl και Tretinoin.

Όσον αφορά στην ανοχή στο προϊόν CeraVe Blemish Control Cleanser, και στις δύο επισκέψεις αξιολόγησης καταγράφηκε υψηλή έως άριστη ανοχή σε ποσοστό άνω του 93% των ασθενών, κατόπιν αξιολόγησης τόσο από τον ίδιο τον ασθενή όσο και τον ιατρό, αντίστοιχα (Εικόνα 8). Ομοίως, και στις δύο επισκέψεις αξιολόγησης καταγράφηκε υψηλή έως άριστη ανοχή στο προϊόν CeraVe Blemish Control Gel, σε ποσοστό άνω του 92% των ασθενών, κατόπιν αξιολόγησης από τον ίδιο τον ασθενή και τον ιατρό, αντίστοιχα.

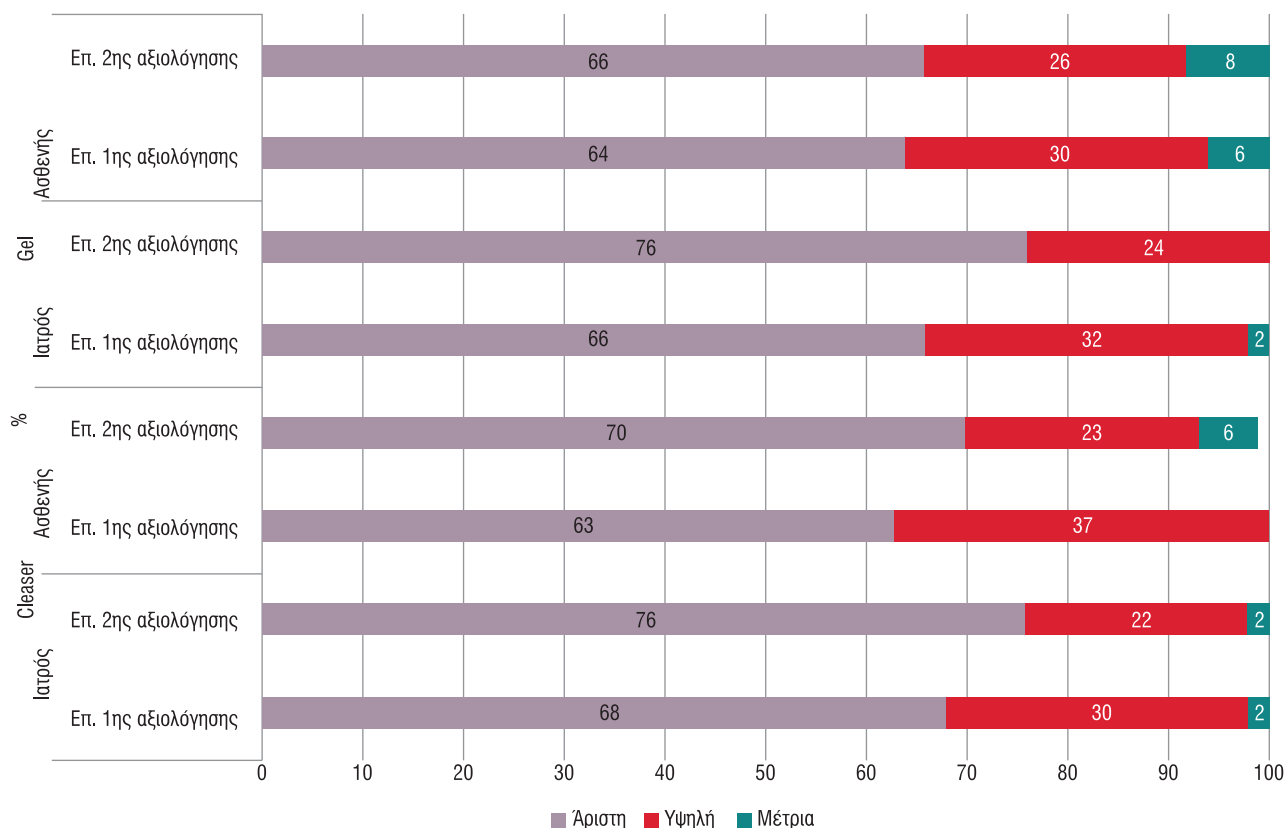
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αξιολόγηση της ανοχής στα προϊόντα CeraVe Blemish Control Cleanser και Gel ανά κατηγορία συγχρησιμοποιούμενης τοπικής θεραπείας καταγράφηκε ως υψηλή/άριστη σε ποσοστό 100% των ασθενών, και στις δύο επισκέψεις αξιολόγησης, σε όλες τις κατηγορίες, από τον ιατρό και σε ποσοστό 90% έως 100% από τον ίδιο τον ασθενή. Εξαίρεση απο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 Συνολική βελτίωση αξιολογούμενων παραμέτρων ποιότητας ζωής και ανά ομάδα συγχρησιμοποιούμενης θεραπείας.

	Indoxyl	Eriduo κάθε βράδυ	Eriduo κάθε δεύτερο βράδυ	Tretinoin	Azelaic Acid
Θυμός/Απογοήτευση	100%	50%	100%	100%	38%
Αμηχανία	100%	60%	100%	100%	67%
Άγχος	100%	50%	100%	100%	78%
Κοινωνική ζωή	N/A	N/A	100%	N/A	86%
Εργασία/Σπουδές	N/A	N/A	100%	N/A	67%
Μακιγιάζ*	58%	34%	85%	100%	100%
Ανησυχία για την κατάσταση του δέρματος	100%	67%	100%	100%	78%
Αξιολόγηση ακμής ως πρόβλημα	100%	60%	100%	100%	100%

N/A: δεν είχαν παρατηρηθεί περιπτώσεις αρκετής έως μεγάλης επίδρασης κατά την αρχική επίσκεψη

*για όσους χρησιμοποιούσαν μακιγιάζ



ΕΙΚΟΝΑ 8 | Αξιολόγηση της ανοχής στα προϊόντα, από ιατρούς και ασθενείς.

τέλεσαν η κατηγορία «Επίδου κάθε βράδυ» με ποσοστό υψηλής/άριστης ανοχής 90% και στις δύο επισκέψεις κατά την αξιολόγηση από τον ιατρό, και η κατηγορία azelaic acid με ποσοστό υψηλής/άριστης ανοχής 57% και 72% κατά τη 2^η επίσκεψη αξιολόγησης από τους ασθενείς για τα προϊόντα Cleanser και Gel, αντίστοιχα.

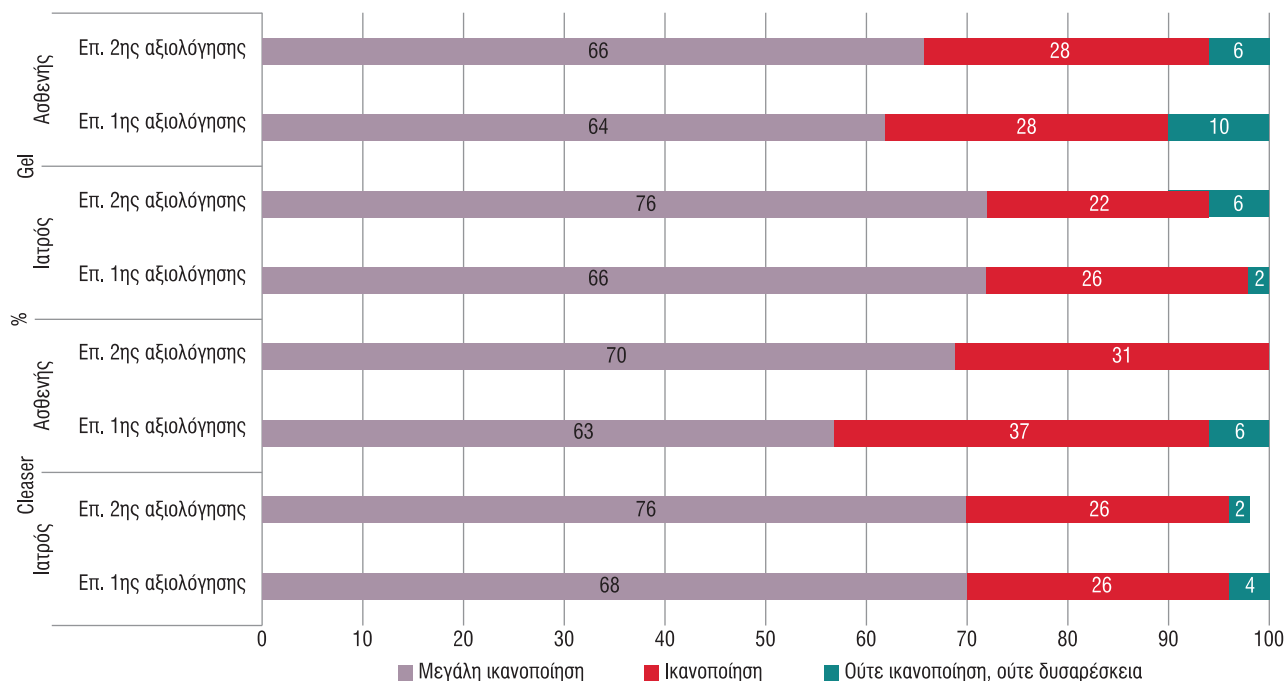
Τέλος, η ικανοποίηση των ασθενών περιγράφεται στην Εικόνα 9. Όσον αφορά στο προϊόν CeraVe Blemish Control Cleanser, και στις δύο επισκέψεις αξιολόγησης άνω του 94% των ασθενών και του 96% και των θεραπόντων ιατρών έμεινε ικανοποιημένο έως πολύ ικανοποιημένο από τη χρήση του. Ομοίως, και στις δύο επισκέψεις αξιολόγησης καταγράφηκε μεγάλη ικανοποίηση από το προϊόν CeraVe Blemish Control Gel, από άνω του 90% των ασθενών, και του 94% των θεραπόντων ιατρών.

Αντίστοιχα, η ικανοποίηση από το προϊόν CeraVe Blemish Control Cleanser, ανά κατηγορία συγχρησιμοποιούμενης τοπικής θεραπείας, καταγράφηκε ως υψηλή/άριστη σε ποσοστό 100% των ασθενών, σε όλες τις κατηγορίες, και στις δύο επισκέψεις αξιολόγησης τόσο από τον ιατρό όσο και από τον ασθενή, με εξαίρεση

την κατηγορία «Επίδου κάθε βράδυ» κατά την 1^η και 2^η επίσκεψη αξιολόγησης (με ποσοστά 80 και 90%, αντίστοιχα) από τον ιατρό και κατά την 1^η επίσκεψη αξιολόγησης από τον ασθενή (με ποσοστό 70%). Η ικανοποίηση από το προϊόν CeraVe Blemish Control Gel κρίθηκε επίσης υψηλή/άριστη σε ποσοστό 100% σε όλες τις κατηγορίες συγχρησιμοποιούμενων θεραπειών, και στις δύο επισκέψεις αξιολόγησης από τον ιατρό, με εξαίρεση την κατηγορία «Επίδου κάθε βράδυ» (70% και 90%, κατά την 1^η και 2^η επίσκεψη αξιολόγησης, αντίστοιχα). Το αντίστοιχο ποσοστό ικανοποίησης από τους ασθενείς ήταν 90% έως 100%, με εξαίρεση την κατηγορία «Επίδου κάθε βράδυ» (70% και 80%, κατά την 1^η και 2^η επίσκεψη αξιολόγησης, αντίστοιχα).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ακμή είναι μία χρόνια φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος με βλάβες που ενδέχεται να υποτροπιάζουν ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η στρατηγική για τη θεραπεία των ασθενών που παρουσιάζουν περιόδους ύφεσης της ακμής, περιλαμβάνει μία φάση επαγωγής



EIKONA 9 | Συνολική ικανοποίηση των θεραπόντων ιατρών και των ασθενών από τα προϊόντα.

που ακολουθείται από μία φάση συντήρησης, στην οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικές δερμοκαλλυντικές θεραπείες για τη διατήρηση του επιπέδου βελτίωσης και την πρόληψη της εμφάνισης νέων βλαβών (Kurokawa et al., 2023). Τα δερμοκαλλυντικά μπορεί να είναι χρήσιμα τόσο ως μονοθεραπεία για ηπιότερες μορφές ακμής όσο και σε συνδυασμό με άλλη συνταγογραφούμενη τοπική ή συστηματική αγωγή για τη μεγιστοποίηση της ανοχής και της συμμόρφωσης με τη θεραπεία (Kurokawa et al., 2023). Ωστόσο, παρά τα δημοσιευμένα έως σήμερα στοιχεία που υποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο των δερμοκαλλυντικών στην πρόληψη της επανεμφάνισης της ακμής, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους στη διατήρηση της μακροχρόνιας ύφεσης της ακμής (Araviiskaia and Dréno, 2016).

Στην παρούσα έρευνα, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των προϊόντων CeraVe Blemish Control Cleanser και Gel, η επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής, αλλά και η ανοχή των ασθενών σε αυτά, μετά από χρήση τους ως συμπληρωματική αγωγή στο πλαίσιο της θεραπείας της ήπιας έως μέτριας ακμής με τοπική φαρμακευτική αγωγή. Τα συστατικά των προϊόντων Blemish Control (τρία βασικά κεραμίδια, τα 1, 3 και 6-II, καθώς και σαλικυλικό οξύ 2% και νιασιναμίδα) έχουν συσχετισθεί με υψηλή κερατολυτική δράση και απο-

τελεσματικότητα, ως προς την ενυδάτωση του δέρματος και τη μείωση της λιπαρότητας, ενώ αποτελούν σημαντικά όπλα κατά τη διαχείριση ποικίλων δερματικών παθήσεων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το Blemish Control Gel περιέχει επίσης γλυκολικό οξύ.

Οι σύγχρονες θεραπείες κατά της ακμής, όπως το υπεροξείδιο του βενζολίου και η τρετινοΐνη, επιτείνουν τη δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού μέσω αυξημένης έκκρισης σμήγματος αλλά και αυξημένης διαδερμικής απώλειας νερού (Thiboutot et al., 2013; Lemeray et al., 2015). Εν αντιθέσει, τα ενυδατικά σκευάσματα που περιέχουν κεραμίδια δρουν αποτελεσματικά στη βελτίωση της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού, στη μείωση της διαδερμικής απώλειας ύδατος (TEWL) και στη διατήρηση της ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας (Haftek et al., 2021). Πράγματι, στοιχεία από *in vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν αναδείξει τη θετική επίδραση των κεραμιδίων I, III και 6-II στην ενίσχυση του επιδερμικού φραγμού και στην ανακούφιση ποικίλων φλεγμονωδών και ανοσολογικών δερματικών παθήσεων, στις οποίες η σύνθεσή τους είναι μειωμένη (Li et al., 2020). Επιπλέον, το σαλικυλικό οξύ λόγω της κερατολυτικής του δράσης και των φαγεσωρολυτικών ιδιοτήτων του, έχει επιδείξει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ακμής (Arif, 2015). Η νιασιναμίδα ή αλλιώς βιταμίνη B3, είναι ένας ενυδατικός πα-

ράγοντας που αυξάνει την περιεκτικότητα των κεραμιδίων στην επιδερμίδα και παράλληλα ενισχύει τον επιδερμικό φραγμό, αυξάνοντας την ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας και συμβάλλοντας στη μείωση της φλεγμονής του δέρματος (Shalita et al., 1995). Τέλος, όσον αφορά στο γλυκολικό οξύ, το οποίο είναι μέλος των AHAs, έχει φανεί ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις AHAs (5%–10%) δρουν επί των επιφανειακών στιβάδων του δέρματος, αυξάνοντας την επουλωτική απόκριση, λύοντας τους φαγέσωρες (Tung et al., 2000). Μάλιστα, σε μία πρόσφατη έρευνα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με ένα προϊόν με σαλικυλικό και γλυκολικό οξύ, για διάστημα 2 εβδομάδων, κατά την αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας ακμής, αναφέρθηκε υψηλό ποσοστό συνολικής βελτίωσης της νόσου σε άνω του 90% των ασθενών (Wiegmann and Haddad, 2020). Το αποτέλεσμα αυτό υποδεικνύει ότι τα δύο αυτά οξέα δρουν συνεργικά, επιτυγχάνοντας ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων της ακμής.

Η εφαρμογή των CeraVe Blemish Control Cleanser και CeraVe Blemish Control Gel βελτίωσε σημαντικά όλες τις αξιολογούμενες παραμέτρους σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό τοπική φαρμακευτική αγωγή, μετά από 8 εβδομάδες. Μετά τη χρήση των προϊόντων παρατηρήθηκε βελτίωση στη βαρύτητα της ακμής βάσει κλίμακας GEA, αλλά και στον τύπο της ακμής, καθώς παρατηρήθηκε μεταβολή από τον φλεγμονώδη τύπο προς τον φαγεσωρικό αλλά και πλήρης απουσία φλεγμονωδών βλαβών σε κάποιους από τους ασθενείς που χρησιμοποίησαν τα προϊόντα. Η κύρια περιοχή εντοπισμού της ακμής καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας ήταν οι παρειές, με εμφανή μείωση του αριθμού των βλαβών και των σχετικών επιπλοκών μετά την εφαρμογή των προϊόντων.

Μετά από 8 εβδομάδες χρήσης των προϊόντων καταγράφηκε σημαντική βελτίωση κατά 17% στο επίπεδο σμηγματόρροιας και σημαντική βελτίωση άνω του 84%, σε όλα τα υπόλοιπα κλινικά συμπτώματα της ακμής (δισεσταλμένοι πόροι, ξηρότητα, απολέπιση και ερύθημα), με την απολέπιση να σημειώνει την πιο υψηλή βελτίωση (91,6%). Αντίστοιχα, σημειώθηκε $\geq 76,9\%$ βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους της δυσφορίας (πόνος, αίσθημα νυγμού, κνησμού και καύσου), με το αίσθημα καύσου να είναι η παράμετρος δυσφορίας των ασθενών στην οποία καταγράφηκε η υψηλότερη βελτίωση (92,9%).

Υψηλό ποσοστό βελτίωσης παρατηρήθηκε και στην ποιότητα ζωής των ασθενών μετά την ολοκλήρωση των 8 εβδομάδων θεραπείας, καθώς όλες οι παράμετροι της ποιότητας ζωής στις οποίες θεωρείται ότι επιδρά

η ακμή παρουσίασαν βελτίωση $>73\%$, με αξιοσημείωτη την αναφερόμενη από τους ασθενείς βελτίωση κατά 91,8%, στη γενική περιγραφή/αξιολόγηση της ακμής ως «προβλήματος», που παρείχαν οι ασθενείς μετά τη χρήση των προϊόντων, συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη. Τέλος, καταγράφηκε ένα πολύ υψηλό ποσοστό ανοχής στα προϊόντα και ικανοποίησης από αυτά, τόσο από τους θεράποντες ιατρούς όσο και από τους ασθενείς.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τα προϊόντα CeraVe Blemish Control Cleanser και CeraVe Blemish Control Gel εμφάνισαν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ως προς όλες τις παραμέτρους που εξετάστηκαν (συμπεριλαμβανομένων της ανοχής και ικανοποίησης από τα προϊόντα αλλά και των παραμέτρων της ποιότητας ζωής) ως συμπληρωματική αγωγή στην τοπική θεραπεία με Eriduo (0,1% αδαπαλένης/υπεροξειδίου βενζολίου) κάθε δεύτερο βράδυ και με Tretinoin (τρετινοΐνη). Το γεγονός που συνάδει με τη βιβλιογραφία για την αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της ακμής τόσο του συνδυασμού αδαπαλένης/υπεροξειδίου του βενζολίου (Keating G. M., 2011), όσο και της τρετινοΐνης, ενός παραγώγου της βιταμίνης A και ανήκει στην κατηγορία των ρετινοειδών (Auffret et al., 2022).

Ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο αυτής της εργασίας είναι η αντικειμενική (από τον θεράποντα ιατρό) και η υποκειμενική (από τον ασθενή) αξιολόγηση ποικίλων παραμέτρων σχετιζόμενων με την ακμή. Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνονται ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων, η χρονική της διάρκεια, καθώς οι 8 εβδομάδες αποτελούν σχετικά σύντομη περίοδο για να αποδειχθεί ότι ένα προϊόν μπορεί να αποτρέψει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ακμής. Ένας άλλος περιορισμός αφορά στην έλλειψη ομάδας ελέγχου, αλλά αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από τη δυσκολία σχεδιασμού και ανάπτυξης εικονικών φαρμάκων στις δερματολογικές μελέτες. Δεδομένου ότι αυτή η εργασία καλύπτει μόνο ένα φάσμα της βαρύτητας της νόσου, μία μελλοντική σύγκριση μεταξύ ασθενών με ήπια/μέτρια και μέτρια έως πολύ βαριά ακμή θα παρείχε επιπλέον κλινικά δεδομένα. Τέλος, μία σύγκριση με άλλους παρεμφερείς συνδυασμούς συστατικών, στο μέλλον, θα παρείχε επιπλέον κλινικά δεδομένα.

Η παρούσα εργασία επιβεβαιώνει ότι η χρήση των προϊόντων CeraVe Blemish Control σε συνδυασμό με τοπική φαρμακευτική αγωγή, προσδίδει επιπρόσθετο όφελος κατά τη διαχείριση των συμπτωμάτων της ακμής, και επιδρά ευεργετικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των προϊόντων και η ανοχή σε αυτά υπογραμμίζουν τον



ευεργετικό ρόλο των κεραμιδίων, του σαλικυλικού οξέος και της νιασιναμίδης, και τα καθιστά σημαντική προσθήκη στις διαθέσιμες συμπληρωματικές δερμοκαλλυντικές θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ακμή.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκτιμούμε ιδιαίτερα την τεχνογνωσία και την υποστήριξη της Creative Pharma & HR Services, για τη βοήθεια που μας παρείχε κατά την επεξεργασία, τη συγγραφή και την ανασκόπηση του χειρόγραφου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Auffret, N., Claudel, J. P., Leccia, M. T., Ballanger, F., & Dreno, B. (2022). "Novel and emerging treatment options for acne vulgaris". *European journal of dermatology: EJD*, 32(4), 451–458. <https://doi.org/10.1684/ejd.2022.4306>
2. Araviiskaia, E., and B. Dréno. (2016). "The Role of Topical Dermocosmetics in Acne Vulgaris." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jdv.13579>.
3. Arif, Tasleem. (2015). "Salicylic Acid as a Peeling Agent: A Comprehensive Review." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S84765>.
4. Baumann, Leslie S, Christian Oresajo, Margarita Yatskayer, Amanda Dahl, and Kristian Figueras. (2013). "Comparison of Clindamycin 1% and Benzoyl Peroxide 5% Gel to a Novel Composition Containing Salicylic Acid, Capryloyl Salicylic Acid, HEPES, Glycolic Acid, Citric Acid, and Dioic Acid in the Treatment of Acne Vulgaris." *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 12 (3): 266–69.
5. Del Rosso JQ. (2014). "Incorporation of a barrier protection cream in the management of chronic hand dermatitis: focus on data supporting an established hand protectant formulation and modifications designed to assist in barrier repair". *J Clin Aesthet Dermatol*. Feb;7(2):40-8. PMID: 24578780; PMCID: PMC3935650.
6. Dréno, B., F. Poli, H. Pawin, C. Beylot, M. Faure, M. Chivot, N. Auffret, D. Moyse, F. Ballanger, and J. Revuz. (2011). "Development and Evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) Suitable for France and Europe." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 25 (1): 43–48. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03685.x>.
7. Gieler, U., T. Gieler, and J. P. Kupfer. (2015). "Acne and Quality of Life - Impact and Management." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29 (S4): 12–14. <https://doi.org/10.1111/jdv.13191>.
8. Gollnick, Harald P M, Andrew Y Finlay, and Neil Shear. (2008). "CURRENT OPINION Can We Define Acne as a Chronic Disease? If So, How and When? On Behalf of the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne." *Am J Clin Dermatol*. Vol. 9.
9. Haftek, Marek, Daniel C. Roy, and I-Chien Liao. (2021). "Evolution of Skin Barrier Science for Healthy and Compromised Skin." *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 20, no. 4 (2021): s3-s9.
10. Jordan L, Baldwin HE. (2016) "Stratum Corneum Abnormalities and Disease-Affected Skin: Strategies for Successful Outcomes in Inflammatory Acne". *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. Oct;15(10): 1170-1173. PMID: 27741332.
11. Keating G. M. (2011). "Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a review of its use in the treatment of acne vulgaris in patients aged ≥ 12 years". *American journal of clinical dermatology*. 12(6), 407–420. <https://doi.org/10.2165/11208170-000000000-00000>
12. Kircik, Leon H, Amanda Dahl, Margarita Yatskayer, Susana Raab, and Christian Oresajo. (2012). "Safety and Efficacy of Two Anti-Acne/Anti-Aging Treatments in Subjects with Photodamaged Skin and Mild to Moderate Acne Vulgaris." *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 11 (6): 737–40.
13. Kurokawa I, Kobayashi M, Nomura Y, Abe M, Kerob D, Dreno B. (2023) "The Role and Benefits of Dermocosmetics in Acne Management in Japan". *Dermatol Ther (Heidelb)*. Jul;13(7):1423-1433. doi: 10.1007/s13555-023-00943-x. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37338719; PMCID: PMC10307753.
14. Lémery, Emmanuelle & Briancón, Stéphanie & Chevalier, Yves & Thierry, Oddos & Gohier, Annie & Boyron, Olivier & Bolzinger, Marie-Alexandrine. (2015). "Surfactants have multi-fold effects on skin barrier function". *European journal of dermatology: EJD*. 2015. 25. 424-435. 10.1684/ejd.2015.
15. Li, Qingyang, Hui Fang, Erle Dang, and Gang Wang. (2020) "The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases." *Journal of Dermatological Science*. 97, no. 1 (2020): 2-8.
16. Montagner, Suelen, and Adilson Costa. (2010) "Current Guidelines in the Treatment of Acne Vulgaris: From the Approach in the Acute Phase to Maintaining the Clinical Benefits Diretrizes Modernas No Tratamento Da Acne Vulgar: Da Abordagem Inicial à Manutenção Dos Benefícios Clínicos." *Surg Cosmet Dermatol*. Vol. 2.
17. Pappas A, Kendall AC, Brownbridge LC, Batchvarova N, Nicolaou A. (2018) "Seasonal changes in epidermal ceramides are linked to impaired barrier function in acne patients". *Exp Dermatol*. Aug;27(8): 833- 836. doi: 10.1111/exd.13499. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29356138
18. Piquero-Casals, Jaime, Daniel Morgado-Carrasco, Corinne Granger, Carles Trullàs, América Jesús-Silva, and Jean Krutmann. (2021). "Urea in dermatology: A review of its emollient, moisturizing, keratolytic, skin barrier enhancing and antimicrobial properties." *Dermatology and Therapy* 11, no. 6 (2021): 1905-1915.
19. Savage, Laura J., and Alison M. Layton. (2010). "Treating Acne Vulgaris: Systemic, Local and Combination Therapy." *Expert Review of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1586/ecp.10.27>.
20. Shalita, Alan R, J Graham Smith, Lawrence Charles Parish, Michael S Sofman, and Dan K Chalker. (1995). "TOPICAL NICOTINAMIDE COMPARED WITH CLINDAMYCIN GEL IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY ACNE VULGARIS." *International Journal of Dermatology*. Vol. 34.
21. Shin ES, Lee JY, Lee SJ, Nam SH. (2018). Non-invasive method to monitor molecular changes in human stratum corneum during acute barrier disruption using reflectance NIR spectroscopy. *Annu Int*

- Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2018 Jul;2018:1542-1545. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512567.
22. Suh, D.H., and H.H. Kwon. (2015). "What's New in the Physiopathology of Acne?" *British Journal of Dermatology* 172 (July): 13-19. <https://doi.org/10.1111/bjd.13634>.
23. Thiboutot, Diane, and James Q Del Rosso. (2013). "Acne Vulgaris and the Epidermal Barrier: Is Acne Vulgaris Associated with Inherent Epidermal Abnormalities that Cause Impairment of Barrier Functions? Do Any Topical Acne Therapies Alter the Structural and/or Functional Integrity of the Epidermal Barrier?". *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* vol. 6,2 (2013): 18-24.
24. Tung, Rebecca C, Wilma F Bergfeld, Allison T Vidimos, and Berna K Remzi. n.d. "α-Hydroxy Acid-Based Cosmetic Procedures Guidelines For Patient Management.
25. Vos, T. et al. (2012) "Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010." *The Lancet*. 380(9859), 2163-96, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61729-2).
26. Wiegmann, David, and Lori Haddad. (2020). "Two Is Better than One: The Combined Effects of Glycolic Acid and Salicylic Acid on Acne-Related Disorders." *Journal of Cosmetic Dermatology* 19 (9): 2349-51. <https://doi.org/10.1111/jocd.13387>.
27. Williams, Hywel C, Robert P Dellavalle, and Sarah Garner. 2012. "Acne Vulgaris." *Lancet* 379: 361-72. <https://doi.org/10.1016/S0140>.
28. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. (1995). "Impaired water barrier function in acne vulgaris". *Arch Dermatol Res*. 1995; 287(2):214-218.
29. Zaenglein, Andrea L. (2018). "Acne Vulgaris." Edited by Caren G. Solomon. *New England Journal of Medicine* 379 (14): 1343-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1702493>.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ασπασία Ζαχαρή:

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Διδάκτωρ Παν/μίου Αθηνών
info@aspazahari.gr

VICHY

LABORATOIRES

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ
ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ & ΔΙΟΡΘΩΣΗ
ΤΩΝ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

LIFTACTIV SPECIALIST B3 SERUM

-38%
ΣΤΗΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑ
ΤΟΥ ΜΕΛΑΣΜΑΤΟΣ
(mMASI)¹

UV-AGE DAILY SPF 50+ / UVA PF 46

-27%
ΣΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΤΩΝ
ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ
ΒΛΑΒΩΝ²



1. Μονοκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, 65 άτομα. Ομάδα 1: Liftactiv B3 + SPF 50+ για 20 εβδομάδες. Ομάδα 2: 4% Υδροκινόνη + SPF 50+ για 12 εβδομάδες. Μετά από 12 εβδομάδες: Liftactiv B3 + SPF 50+ για επιπλέον 8 εβδομάδες. Αξιολόγηση του τροποποιημένου δείκτη έκτασης και βαρύτητας μελάσματος (mMASI).

2. Κλινική αξιολόγηση καφέ κηλίδων και ελαστικότητας σε 43 άτομα, κατά τη διάρκεια 56 ημερών, με καθημερινή χρήση του προϊόντος.



Αντιμετώπιση της ακμής με χρήση ενός προϊόντος με βάση το σαλικυλικό και το γλυκολικό οξύ

Ουρανία Ευθυμίου¹, Αντώνης Κανελλέας¹, Ειρήνη Κυρμανίδου², Ειρήνη Καπνιάρη³, Χριστίνα Κεμανετζή², Αικατερίνη-Ευαγγελία Μούστου⁴, Δημήτριος Ιωαννίδης⁵

¹Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΠΓΝ "Αττικόν", Αθήνα

²Β' Δερματολογική Κλινική Α.Π.Θ. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

³Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αιματολογική Μονάδα, ΕΚΠΑ, Αθήνα

⁴Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ, Αθήνα

⁵Α' Δερματολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Treatment of acne using adjunctive therapy or monotherapy with a salicylic and glycolic acid-based product

Ourania Efthymiou¹, Antonios Kanelleas¹, Eirini Kyrmanidou², Eirini Kapniari³, Christina Kemanetzi², Aikaterini-Evangelia Moustou⁴, Demetrios Ioannidis⁵

¹2nd Department of Dermatology and Venereology, University of Athens Medical School, Attikon University General Hospital, Athens, Greece

²Second Dermatology Department, Faculty of Medicine, Aristotle University, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki, Greece.

³2nd Propaedeutic Department, Hematology Unit, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Attikon University General Hospital, Athens, Greece

⁴Department of Dermatology, University of Athens, Andreas Sygros Hospital, Athens, Greece

⁵First Department of Dermatology, Aristotle University, Thessaloniki, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ανοχής ενός προϊόντος με σαλικυλικό και γλυκολικό οξύ (Effaclar serum, La Roche-Posay, Γαλλία), για την αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας ακμής.

Μεθοδολογία: 2520 άτομα >12 ετών, με ήπια έως μέτρια ακμή, που λάμβαναν ή είχαν μόλις ολοκληρώσει την τοπική ή συστηματική θεραπεία τους ακολούθησαν αγωγή διάρκειας 2 μηνών, υπό δερματολογική παρακολούθηση. Στην αρχική επίσκεψη, πραγματοποιήθηκε κλινική εξέταση για την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου και των συμπτωμάτων, και του αντίκτυπου της ακμής στην ποιότητα ζωής των πασχόντων. Με βάση τα ευρήματα έγινε σύσταση για εφαρμογή του προϊόντος ως μονοθεραπεία, ως θεραπεία συνδυασμού ή συντήρησης για 2 μήνες. Στην επίσκεψη αξιολόγησης, πραγματοποιήθηκε εκ νέου κλινική εξέταση, αξιολογήθηκε η μεταβολή στην ποιότητα ζωής και εκτιμήθηκε η ανοχή στο προϊόν και η συνολική ικανοποίηση από αυτό.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους (βαρύτητα/τύπος ακμής, σμηγματόρροια, ερύθημα, απολέπιση, αίσθημα κνησμού, συγμού και καύσου, αντίκτυπος ακμής στην ποιότητα ζωής), συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη, ενώ καταγράφηκε υψηλή ανοχή στο προϊόν και εκφράστηκε υψηλός βαθμός ικανοποίησης από αυτό.

Συμπέρασμα: Μετά την εφαρμογή του προϊόντος ως μονοθεραπεία, θεραπεία συνδυασμού ή θεραπεία συντήρησης μετά από τοπική/συστηματική αγωγή, βελτιώθηκαν τα συμπτώματα της ήπιας/μέτριας ακμής. Στις περισσότερες παραμέτρους, η βελτίωση μετά από μονοθεραπεία με εφαρμογή του προϊόντος δις ημερησίως ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με τα άλλα σχήματα χορήγησής του.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Ακμή, ορός, σαλικυλικό οξύ, γλυκολικό οξύ, ποιότητα ζωής



ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy/safety of a salicylic and glycolic acid-based product (Effaclar serum, La Roche-Posay, France), for the treatment of mild/moderate acne.

Methods: 2520 patients >12 years of age, with mild to moderate acne, who were receiving or had just completed their local or systemic treatment, were treated for 2 months, under dermatological monitoring. During the initial visit, a clinical examination was performed to evaluate the severity of the disease and the symptoms, as well as the impact of acne in patients' quality of life. Depending on the findings, the 2 month-adjunctive, or monotherapy use of the product was recommended, as well as its use as maintenance treatment. During the evaluation visit, a clinical examination was performed again and the change of patients' quality of life, as well as the tolerance rate and overall satisfaction for the product, were assessed.

Results: Improvement was observed in all parameters (severity/type of acne, seborrhea, erythema and desquamation level, itching, tingling and burning sensation, impact of acne on quality of life), compared to the initial visit, while a high degree of tolerance rate and overall satisfaction for the product was reported.

Discussion: The product improved the symptoms of mild/moderate acne, alone, in adjunctive or maintenance therapy. For most of the evaluated parameters, the improvement was higher in case of double-dose monotherapy, compared to the other treatment regimens.

KEYWORDS: Acne, serum, salicylic acid, glycolic acid, quality of life

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοινή ακμή (*Acne vulgaris*) αποτελεί φλεγμονώδη νόσο των τριχοσμηγματογόνων θυλάκων της επιδερμίδας, η οποία επηρεάζει το 85% των εφήβων παγκοσμίως, αλλά και τους ενήλικες, σε ποσοστό περίπου 50% του πληθυσμού. Η ακμή χαρακτηρίζεται ως χρόνια πάθηση, με τέσσερις βασικούς παράγοντες να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της: τις μεταβολές στη διαδικασία κερατινοποίησης των κερατινοκυττάρων (υπερκερατινοποίηση του τριχοσμηγματογόνου πόρου), οι οποίες οδηγούν σε σχηματισμό φαισώρων, ανισορροπία του μικροβιώματος, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του βακτηρίου *Cutibacterium acnes*, αυξημένη παραγωγή διαμεσολαβητών της φλεγμονής, όπως ιντερλευκινών (IL)-1β, και αυξημένη παραγωγή σμήγματος από τον σμηγματογόνο αδένα. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες, οι διατροφικές συνήθειες και η κληρονομικότητα, ενδέχεται επίσης να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου, ωστόσο, ο ρόλος και η σχετική τους βαρύτητα παραμένουν ακόμη ασαφείς.

Η κλινική εικόνα του ασθενή με ακμή χαρακτηρίζεται πρωτογενώς από ανοιχτούς ή κλειστούς φαισώρες και φλεγμονώδεις βλάβες, όπως βλατίδες, φλύκταινες και οζίδια. Δευτερογενώς, ίσως προκληθούν ουλές, υπερμελάγχρωση και ερύθημα. Τα συμπτώματα

της ακμής επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, αφού συνδέονται ακόμα και με την εμφάνιση κατάθλιψης, ιδιαίτερα στους εφήβους. Είναι πολύ σημαντική η ακριβής αξιολόγηση της κατάστασης της νόσου από τον θεράποντα δερματολόγο και η έγκαιρη επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, η οποία θα αποτρέψει τις επιπλοκές, όπως τις δυσχρωμικές αλλοιώσεις ή τις ήπιες ουλές (σημάδια). Η ήπια ακμή συνήθως χρήζει μόνο τοπικής θεραπείας. Η πιο βαριά ακμή, που συνοδεύεται από παρουσία ουλών, η ψυχοκοινωνική αναπηρία που σχετίζεται με την ακμή και η αποτυχία ανταπόκρισης σε τοπικές θεραπείες, οδηγούν σε ανάγκη λήψης συστηματικής θεραπείας, σε συνδυασμό με τοπική. Επιπλέον, έχουν μελετηθεί και άλλα είδη θεραπειών: ο συνδυασμός σαλικυλικού, γλυκολικού και άλλων οξέων έδειξε υψηλή αποτελεσματικότητα ως προς τον έλεγχο των συμπτωμάτων της ακμής, φλεγμονωδών ή μη, ενώ η χρήση α-υδροξυοξέων (alpha hydroxy acids, AHAs) έδειξε αποτελεσματικότητα ως προς τη βελτίωση του χρωματικού τόνου του δέρματος και τις ατέλειες, εκτός από τη μείωση του αριθμού των βλαβών.

Ο στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός προϊόντος (Effaclar serum, La Roche-Posay, Γαλλία), που περιέχει σαλικυλικό οξύ, γλυκολικό οξύ, το παράγωγο του σαλικυλικού οξέος λιπούδροξυ οξύ (Lipo-hydroxy acid, LHA®), κινικό οξύ, νιασινάμη και ιαματι-

κό νερό της La Roche-Posay, για την αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας ακμής, σε ασθενείς που τελούν υπό δερματολογική παρακολούθηση στην Ελλάδα.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η εργασία συμπεριέλαβε άτομα ηλικίας 12 ετών και άνω, που έπασχαν από ήπια έως μέτρια ακμή (επίπεδου 1 έως 3 στην Παγκόσμια Κλίμακα Αξιολόγησης της Ακμής) (Global Evaluation of Acne (GEA), (Dréno et al., 2011) υπό τοπική ή συστηματική φαρμακευτική αγωγή τουλάχιστον για 1 μήνα ή την είχαν ολοκληρώσει προηγουμένως. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που λάμβαναν ταυτοχρόνως αντιβιοτικά ή ισοτρετινοΐνη.

Κατά την αρχική επίσκεψη, πραγματοποιήθηκε η αρχική κλινική εξέταση του δέρματος, ώστε ο θεράπων δερματολόγος να εκτιμήσει τη βαρύτητα της ακμής, να προσδιορίσει τον τύπο της ακμής και το επίπεδο της σμηγματόρροιας, καθώς και να αξιολογήσει την ευαισθησία του δέρματος των ασθενών και συγκεκριμένα, το επίπεδο ερυθρήματος και απολέπισης. Παράλληλα, οι ασθενείς, αξιολόγησαν και οι ίδιοι την ευαισθησία του δέρματός τους, αξιολογώντας το αίσθημα κνησμού, νυγμού και καύσου που τους επέφερε η ακμή. Επιπλέον, οι ασθενείς αξιολόγησαν τον αντίκτυπο της ακμής στην ποιότητα ζωής τους. Τέλος, έγινε καταγραφή τυχόν τοπικής ή συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής που λάμβανε κάθε ασθενής, έως την έναρξη της δίμηνης παρακολούθησης.

Στη συνέχεια, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν από τον θεράποντα δερματολόγο, ανάλογα με τα ευρήματα και τη βαρύτητα της ακμής, προκειμένου να καθοριστεί το σχέδιο χορήγησης του προϊόντος ως προς την ακριβή δόση, τη συχνότητα και τον τρόπο χορήγησης, και δόθηκε η σχετική σύσταση. Οι ασθενείς έλαβαν το προϊόν Effaclar Serum ως μονοθεραπεία, θεραπεία συνδυασμού ή θεραπεία συντήρησης μετά από τοπική/συστηματική φαρμακευτική αγωγή, για χρονικό διάστημα 2 μηνών, με συχνότητα άπαξ ή δις ημερησίως, συνεχίζοντας και την παράλληλη τοπική/συστηματική φαρμακευτική τους αγωγή, όπου αυτή χορηγούνταν.

Κατά την επίσκεψη αξιολόγησης, πραγματοποιήθηκε εκ νέου κλινική εξέταση, ενώ οι ασθενείς κλήθηκαν να αξιολογήσουν τον αντίκτυπο της ακμής στην ποιότητα ζωής τους, με βάση την κλίμακα του Δείκτη Αναπηρίας Ακμής του Cardiff [Cardiff Acne Disability Index (CADI), (1)], μετά τη χρήση του προϊόντος. Τέλος, εκτιμήθηκε η ανοχή στο προϊόν και καταγράφηκε η συνολική ικανοποίηση από αυτό, τόσο από τον θεράποντα δερματολόγο όσο και από τους ίδιους τους ασθενείς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συμμετείχαν 2520 άτομα (69,3% γυναίκες) μέσης ηλικίας 23 ετών, εκ των οποίων το 37,7% έπασχαν από ακμή φλεγμονώδους τύπου.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται στοιχεία ως προς το σχέδιο θεραπείας. Στο 40,8% των ασθενών συστήθηκε η εφαρμογή του Effaclar serum ως μέρος συνδυασμού ενώ στο 51,7% ως μονοθεραπεία (άπαξ έως δις ημερησίως). Κατά την εφαρμογή του προϊόντος συνδυαστικά με άλλες θεραπευτικές αγωγές, το 71,6% των ασθενών το έλαβε συνδυαστικά με τοπική θεραπεία, το 18% με συστηματική θεραπεία ενώ το 10,4% σε συνδυασμό τοπικής και συστηματικής αγωγής. Από τους ασθενείς στους οποίους έγινε σύσταση για μονοθεραπεία (N=1303), το 31,8% εξ αυτών την εφάρμοσαν δις ημερησίως.

Η βαρύτητα της ακμής κατά την αρχική επίσκεψη και την επίσκεψη αξιολόγησης, έτσι όπως αξιολογήθηκε από τον θεράποντα δερματολόγο για όλους τους ασθενείς και με βάση την κλίμακα GEA, παρουσιάζεται στην Εικόνα 1Α. Μετά από 2 μήνες χρήσης του προϊόντος καταγράφηκε στον συνολικό πληθυσμό των

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Χαρακτηριστικά ασθενών	Ποσοστό ασθενών (N=2520)
Άντρες (%)	30,7
Γυναίκες (%)	69,3
Μέση ηλικία (έτη)	23±7,4
Μέσος χρόνος από διάγνωση ακμής (έτη)	2,2±3,2
Φωτότυπος κατά Fitzpatrick	
I (%)	4
II (%)	33,4
III (%)	52,5
IV (%)	33,4
V (%)	0,5
Τύπος ακμής	
Μη φλεγμονώδης (%)	22,7
Φλεγμονώδης (%)	37,7
Μικτός (%)	39,6

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2** Σχέδιο χορήγησης θεραπείας για την ακμή.**Σχήμα χορήγησης Effaclar serum (N=2520)**

Συνδυαστικά (N (%))	1029 (40,8)
Συντήρηση (N (%))	188 (7,5%)
Μονοθεραπεία (N (%))	1303 (51,7%)

Σχήμα συνδυασμού θεραπειών (N= 1217)

Συνδυασμός με τοπική θεραπεία (N (%)):	871 (71,6)
Υπεροξειδίο βενζολίου (%)	7
Αδαπαλένη (%)	11,9
Αζελαϊκό οξύ (%)	25,5
Υπεροξειδίο βενζολίου & αδαπαλένη (%)	22
Υπεροξειδίο βενζολίου & κλινδαμυκίνη (%)	29,6
Άλλο (%)	11,3
Συνδυασμός με συστηματική θεραπεία (N (%)):	219 (18)
Κυκλίνες (%)	68,2
Αντιουλληγητικά χάπια (%)	5,8
Αντιανδρογόνα (%)	2
Γλυκονικός ψευδάργυρος (%)	8,1
Άλλο (%)	19,1
Συνδυασμός με τοπική & συστηματική θεραπεία (N (%))	127 (10,4)

Δόση Effaclar serum

Για όλα τα σχήματα χορήγησης (N=2520):	
1 φορά/μέρα (πρωί) (N (%))	346 (13,7)
1 φορά/μέρα (βράδυ) (N (%))	1482 (58,8)
2 φορές/μέρα (πρωί & βράδυ) (N (%))	692 (27,5%)
Για το σχήμα μονοθεραπείας (N=1303):	
1 φορά/μέρα (πρωί) (N (%))	56 (4,3%)
1 φορά/μέρα (βράδυ) (N (%))	833 (63,9%)
2 φορές/μέρα (πρωί & βράδυ) (N (%))	414 (31,8%)

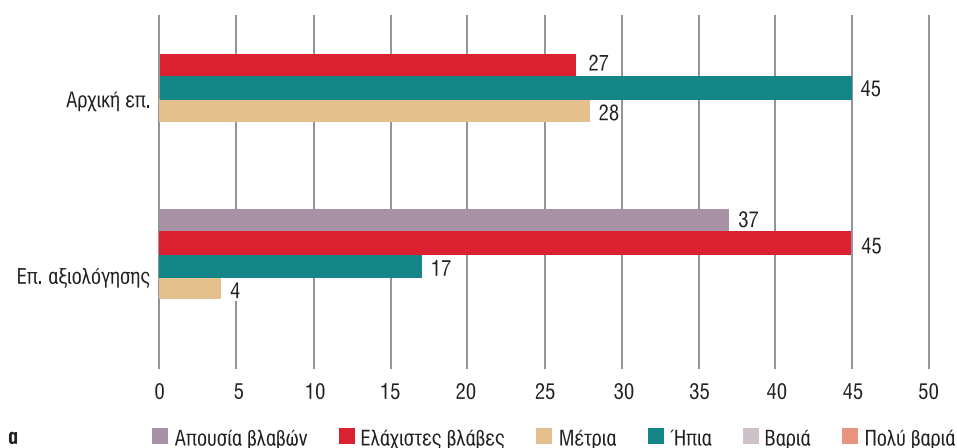
ασθενών βελτίωση της βαρύτητας της ακμής (% μεταβολή του ποσοστού των ασθενών με ήπιες έως πολύ βαριές βλάβες μεταξύ αρχικής επίσκεψης και επίσκεψης αξιολόγησης) κατά 52% (21% των ασθενών με ήπιες έως πολύ βαριές βλάβες στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 73% αρχικά). Η βαρύτητα της ακμής κατά την αρχική επίσκεψη και την επίσκεψη αξιολόγησης, έτσι όπως αξιολογήθηκε από τον θεράποντα δερματολόγο, ανά σχήμα θεραπείας και με βάση την κλίμακα

GEA, παρουσιάζεται στην Εικόνα 1B. Μετά από 2 μήνες χρήσης του προϊόντος, καταγράφηκε βελτίωση της βαρύτητας της ακμής (% μεταβολή του ποσοστού των ασθενών με απουσία ή παρουσία ελάχιστων βλαβών μεταξύ αρχικής επίσκεψης και επίσκεψης αξιολόγησης) κατά: 65,8% σε όλους τους ασθενείς, υπό οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας (79% των ασθενών με απουσία ή παρουσία ελάχιστων βλαβών στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 27% αρχικά), 52,3% σε αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία άπαξ ή δις ημερησίως Effaclar serum (88% των ασθενών με απουσία ή παρουσία ελάχιστων βλαβών στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 42% αρχικά) και 55,8% σε αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με Effaclar serum δις ημερησίως (86% των ασθενών με απουσία ή παρουσία ελάχιστων βλαβών στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 38% αρχικά).

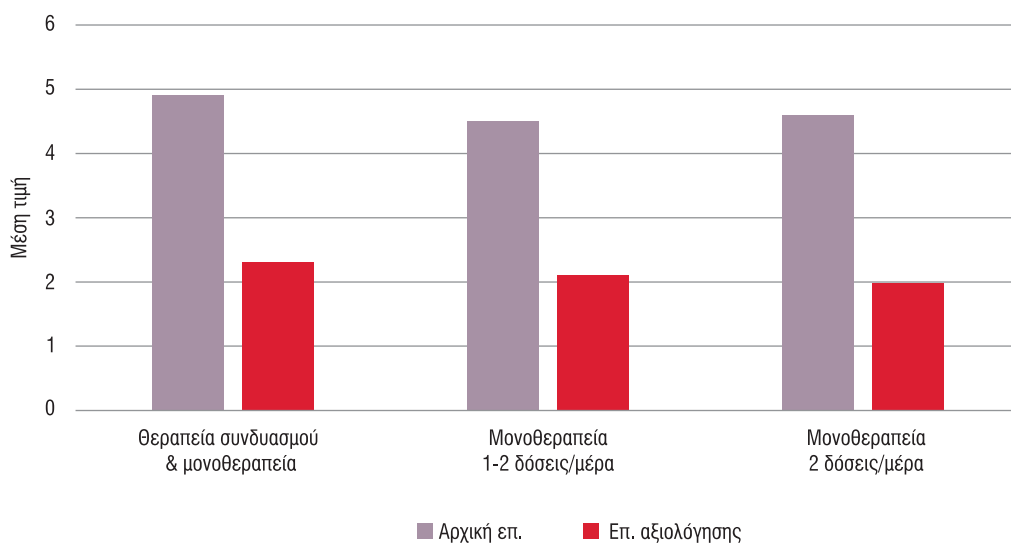
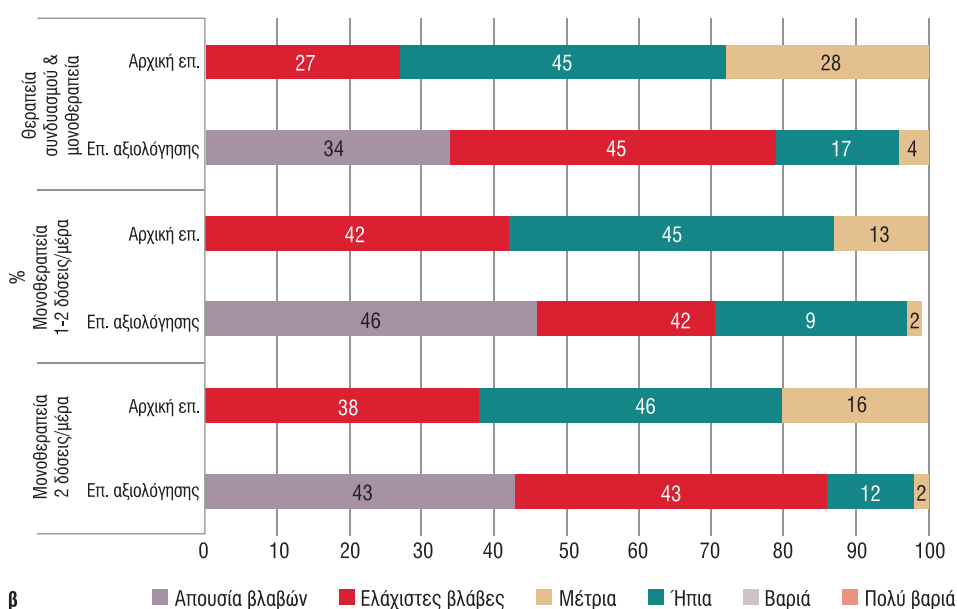
Η ένταση της σμηγματόρροιας αρχικά και στην επίσκεψη αξιολόγησης, έτσι όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή, παρουσιάζεται στην Εικόνα 2. Μετά από 2 μήνες χρήσης του προϊόντος, καταγράφηκε μείωση της έντασης της σμηγματόρροιας κατά: 53% σε όλους τους ασθενείς, υπό οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας (μέση ένταση σμηγματόρροιας 2,3 στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 4,9 αρχικά), 53,3% σε αυτούς που έλαβαν 1-2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (μέση ένταση σμηγματόρροιας 2,1 στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 4,5 αρχικά) και 56,5% σε αυτούς που έλαβαν 2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (μέση ένταση σμηγματόρροιας 2 στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 4,6 αρχικά).

Η ευαισθησία του δέρματος, έτσι όπως αξιολογήθηκε στην αρχική επίσκεψη και την επίσκεψη αξιολόγησης, από τον θεράποντα δερματολόγο και τους ασθενείς, παρουσιάζονται στις Εικόνες 3A και 3B, αντίστοιχα.

Μετά από 2 μήνες χρήσης του προϊόντος, καταγράφηκε βελτίωση του ερυθήματος (% μεταβολή του ποσοστού των ασθενών με απουσία ερυθήματος μεταξύ αρχικής επίσκεψης και επίσκεψης αξιολόγησης) κατά: 62,1% σε όλους τους ασθενείς, υπό οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας (66% των ασθενών με απουσία ερυθήματος στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 25% αρχικά).



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Αξιολόγηση της βαρύτητας της ακμής, με βάση την κλίμακα GEA, σε αρχική επίσκεψη και επίσκεψη αξιολόγησης: **(Α)** για όλους τους ασθενείς, **(Β)** ανά σχήμα θεραπείας.

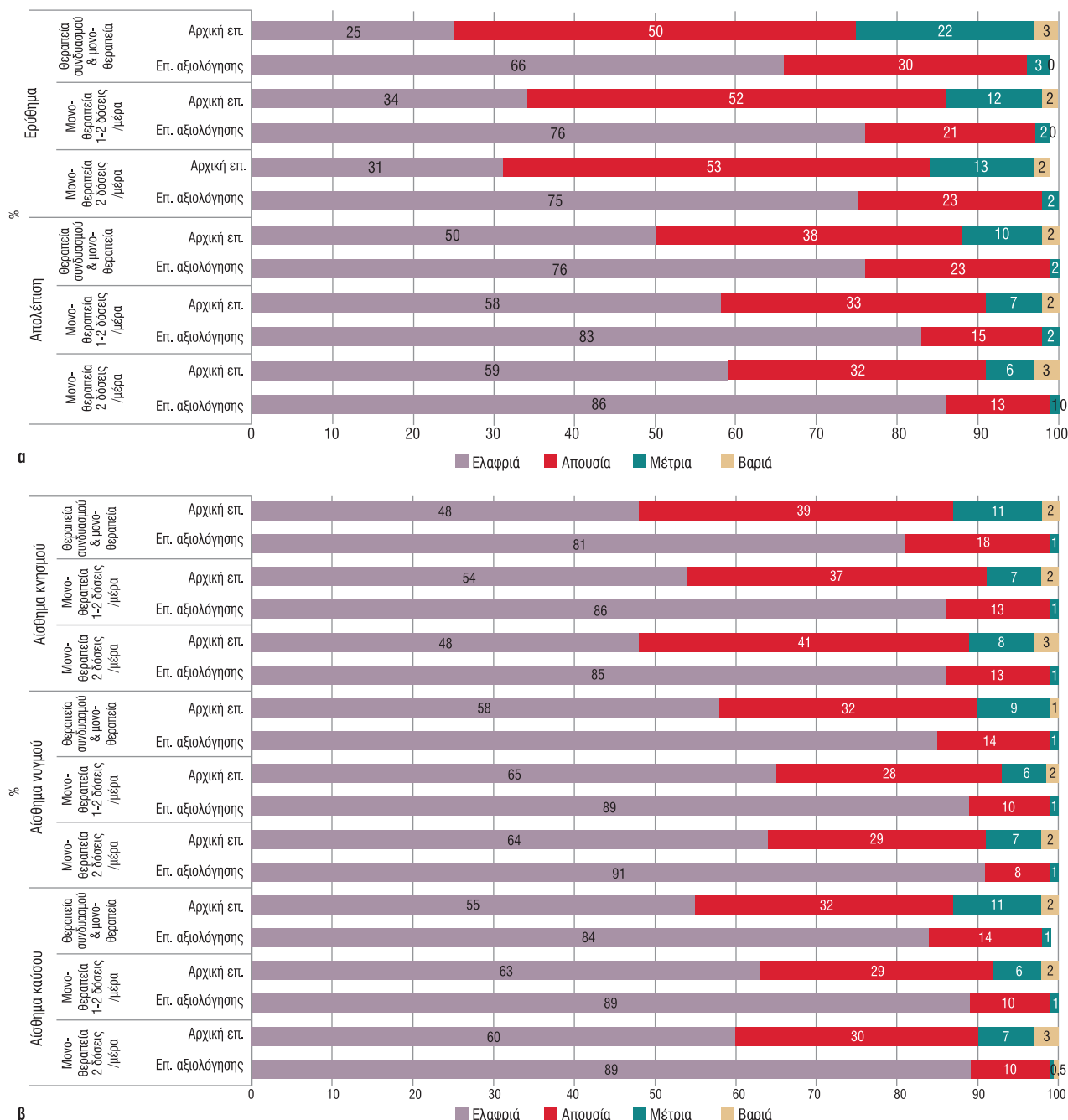


ΕΙΚΟΝΑ 2 | Αξιολόγηση της έντασης της σμηγματόρροιας σε αρχική επίσκεψη και επίσκεψη αξιολόγησης, ανά σχήμα θεραπείας.

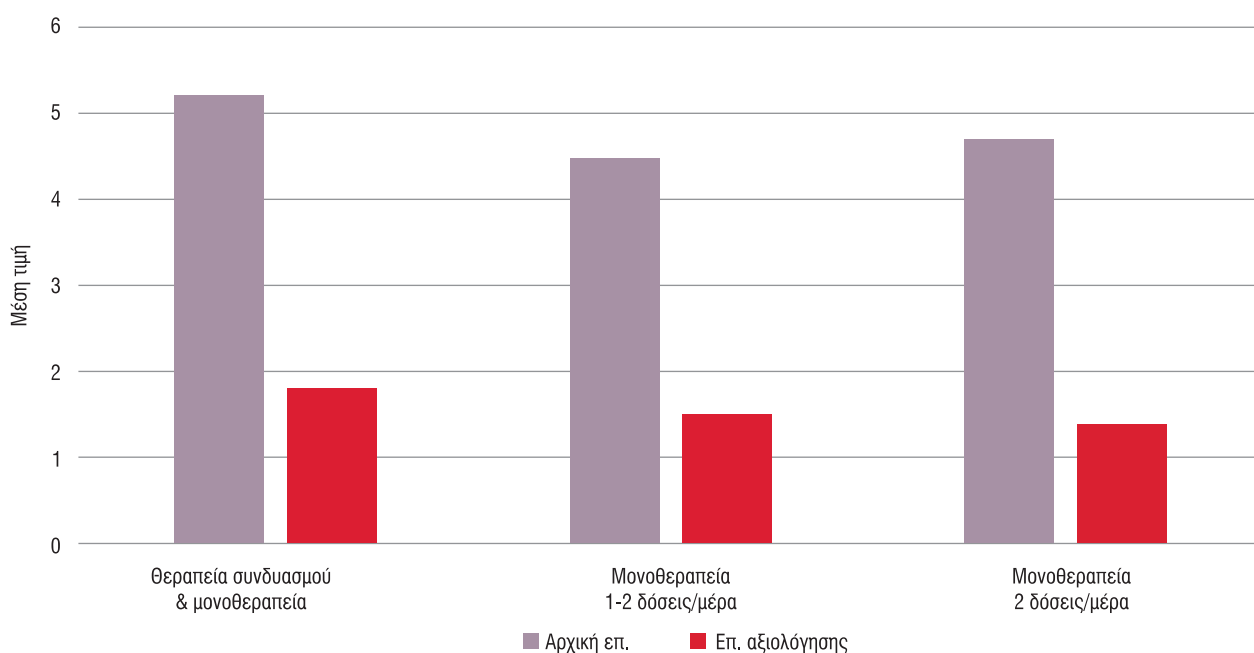


κά), 55,3% σε αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με 1-2 δόσεις Effaclar serum (76% των ασθενών με απουσία ερυθρήματος στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 34% αρχικά) και 58,7% σε αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με 2 δόσεις Effaclar serum (75% των ασθενών με απουσία ερυθρήματος στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 31% αρχικά) (Εικόνα 3Α).

Παράλληλα, η απολέπιση βελτιώθηκε (% μεταβολή του ποσοστού των ασθενών με απουσία απολέπισης μεταξύ αρχικής επίσκεψης και επίσκεψης αξιολόγησης) κατά: 34,2% σε όλους τους ασθενείς, υπό οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας (76% των ασθενών με απουσία απολέπισης στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 50% αρχικά), 30,1% σε αυτούς που έλαβαν 1-2



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Αξιολόγηση της ευαισθησίας του δέρματος σε αρχική επίσκεψη και επίσκεψη αξιολόγησης, ανά σχήμα θεραπείας: **(Α)** αξιολόγηση κατάστασης ερυθρήματος και απολέπισης, από τον ερευνητή, και **(Β)** αξιολόγηση αισθήματος κνησμού, νυγμού και καύσου, από τον ασθενή.



ΕΙΚΟΝΑ 4 | Αξιολόγηση του αντίκτυπου της ακμής στην ποιότητα ζωής των ασθενών, με βάση τη βαθμολογία στην κλίμακα CADI, σε αρχική επίσκεψη και επίσκεψη αξιολόγησης, ανά σχήμα θεραπείας.

δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (83% των ασθενών με απουσία απολέπισης στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 58% αρχικά) και 31,4% σε αυτούς που έλαβαν 2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (86% των ασθενών με απουσία απολέπισης στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 59% αρχικά) (Εικόνα 3Α).

Το αίσθημα κνησμού βελτιώθηκε (% μεταβολή του ποσοστού των ασθενών με απουσία αισθήματος κνησμού μεταξύ αρχικής επίσκεψης και επίσκεψης αξιολόγησης) κατά: 40,7% σε όλους τους ασθενείς, υπό οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας (81% των ασθενών με απουσία αισθήματος κνησμού στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 48% αρχικά), 37,2% σε αυτούς που έλαβαν 1-2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (86% των ασθενών με απουσία αισθήματος κνησμού στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 54% αρχικά) και 44,2% σε αυτούς που έλαβαν 2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (86% των ασθενών με απουσία αισθήματος κνησμού στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 48% αρχικά) (Εικόνα 3Β).

Το αίσθημα νυγμού βελτιώθηκε (% μεταβολή του ποσοστού των ασθενών με απουσία αισθήματος νυγμού μεταξύ αρχικής επίσκεψης και επίσκεψης αξιολόγησης) κατά: 31,8% σε όλους τους ασθενείς, υπό οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας (85% των ασθενών με απουσία αισθήματος νυγμού στην επίσκεψη αξιολό-

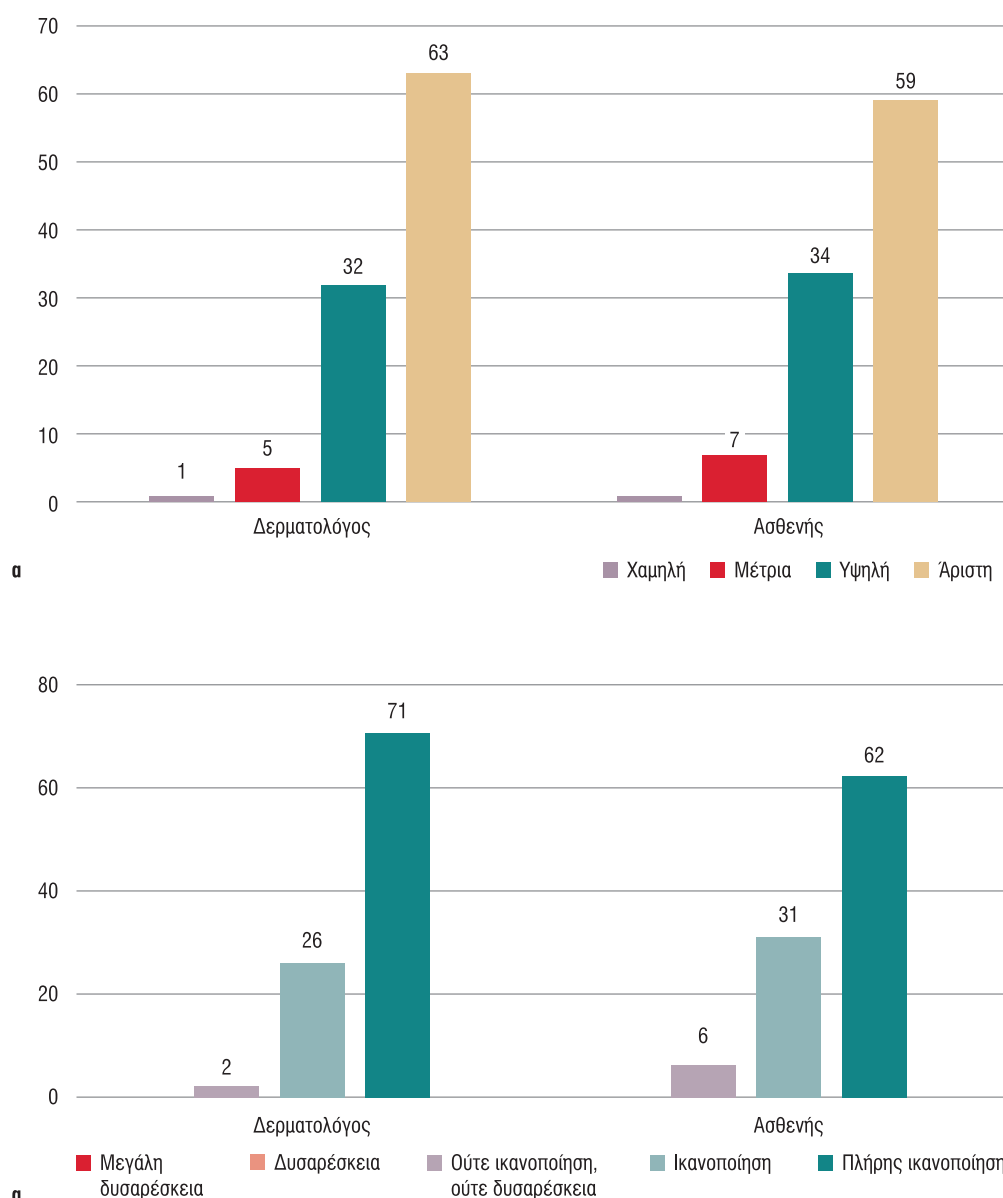
γησης, έναντι 58% αρχικά), 27% σε αυτούς που έλαβαν 1-2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (89% των ασθενών με απουσία αισθήματος νυγμού στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 65% αρχικά) και 29,7% σε αυτούς που έλαβαν 2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (91% των ασθενών με απουσία αισθήματος νυγμού στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 64% αρχικά) (Εικόνα 3Β).

Το αίσθημα καύσου βελτιώθηκε (% μεταβολή του ποσοστού των ασθενών με απουσία αισθήματος καύσου μεταξύ αρχικής επίσκεψης και επίσκεψης αξιολόγησης) κατά: 34,5% σε όλους τους ασθενείς, υπό οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας (84% των ασθενών με απουσία αισθήματος καύσου στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 55% αρχικά), 29,2% σε αυτούς που έλαβαν 1-2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (89% των ασθενών με απουσία αισθήματος καύσου στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 63% αρχικά) και 32,6% σε αυτούς που έλαβαν 2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (89% των ασθενών με απουσία αισθήματος καύσου στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 60% αρχικά) (Εικόνα 3Β).

Μετά τη χρήση του Effaclar serum, ο αντίκτυπος της ακμής στην ποιότητα ζωής των ασθενών, με βάση τη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα CADI, διαμορφώθηκε ως εξής (Εικόνα 4): Καταγράφηκε μείωση στον



ΕΙΚΟΝΑ 5 | Αξιολόγηση του Effaclar serum από τους ερευνητές και τους ασθενείς **A:** Ως προς την ανοχή στο προϊόν. **B:** Ως προς τον συνολικό βαθμό ικανοποίησης από το προϊόν.



αναφερόμενο από τους ασθενείς-αντίκτυπο της νόσου στην ποιότητα ζωής τους, κατά: 65,4% σε όλους τους ασθενείς, υπό οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας (μέση συνολική βαθμολογία CADΙ 1,8 στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 5,2 αρχικά), 66,7% σε αυτούς που έλαβαν 1-2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (μέση συνολική βαθμολογία CADΙ 1,5 στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 4,5 αρχικά) και 70,2% σε αυτούς που έλαβαν 2 δόσεις μονοθεραπείας Effaclar serum (μέση συνολική βαθμολογία CADΙ 1,4 στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 4,7 αρχικά).

Όσον αφορά στην ανοχή στο προϊόν, το 95% των θεραπόντων δερματολόγων και το 93% των ασθενών θεωρούν την ανοχή στο Effaclar serum υψηλή έως άρι-

στη (Εικόνα 5Α). Παράλληλα, το 97% των θεραπόντων δερματολόγων και το 93% των ασθενών δήλωσαν ικανοποιημένοι/πλήρως ικανοποιημένοι με το προϊόν (Εικόνα 5Β).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία, αξιολογήθηκε η επίδραση και η ανεκτικότητα του Effaclar serum, είτε μεμονωμένα είτε ως μέρος συνδυασμού με άλλες θεραπευτικές αγωγές, επί των συμπτωμάτων της ήπιας/μέτριας ακμής, καθώς και η επίδρασή του στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Τα συστατικά του Effaclar serum έχουν συσχετισθεί με υψηλή φαγεσworλυτική δράση και αποτελεσματικότητα, ως προς την ενυδάτωση του δέρματος, σημαντικά όπλα κατά τη διαχείριση της ακμής: το σαλικυλικό οξύ είναι ένα β-υδροξύ με φαγεσworλυτικές ιδιότητες, που έχει επιδείξει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη θεραπεία της ακμής. Το LHA αποτελεί παράγωγο του σαλικυλικού οξέος. Λόγω της λιποφίλης φύσης του, στοχεύει τις πλούσιες σε σμήγμα τριχοσμηγματικές μονάδες, επιδεικνύοντας ισχυρή φαγεσworλυτική δράση. Το γλυκολικό και το κιτρικό οξύ είναι μέλη των AHAs. Χαμηλές συγκεντρώσεις AHAs (5%–10%) δρουν επί των επιφανειακών στιβάδων του δέρματος, αυξάνοντας την επουλωτική απόκριση, λύοντας τους φαγέσωρες και αποδομώντας τις φλύκταινες. Η νιασιναμίδα είναι ενυδατικός παράγοντας που δρα αποτελεσματικά επί των συμπτωμάτων της ακμής, καθώς αυξάνει το επίπεδο των κεραμιδίων στην επιδερμίδα και παράλληλα ενισχύει τον επιδερμικό φραγμό, αυξάνοντας την ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας. Το ιαματικό νερό της La Roche-Posay είναι γνωστό για τις καταπραϋντικές του ιδιότητες επί του ερεθισμού και της φλεγμονής (Seite, 2013).

Σε μία πρόσφατη έρευνα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με ένα προϊόν με σαλικυλικό και γλυκολικό οξύ, για διάστημα 2 εβδομάδων, κατά την αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας φλεγμονώδους/κυστικής ακμής, αναφέρθηκε υψηλό ποσοστό συνολικής βελτίωσης της νόσου σε πάνω από 90% των ασθενών). Το αποτέλεσμα αυτό υποδεικνύει ότι τα δύο αυτά οξέα δρουν συνεργικά, επιτυγχάνοντας ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων της ακμής.

Στην παρούσα εργασία, η θεραπευτική αγωγή με το Effaclar serum βελτίωσε σημαντικά όλες τις αξιολογούμενες παραμέτρους της ακμής, μετά από 2 μήνες.

Πράγματι, μετά από 2 μήνες χρήσης του προϊόντος η βαρύτητα της ακμής βελτιώθηκε σημαντικά για όλους τους ασθενείς, καθώς η παρουσία βλαβών ήπιας έως πολύ βαριάς μορφής μειώθηκε κατά 52%. Όσον αφορά στη βελτίωση της βαρύτητας της ακμής ανά σχήμα θεραπείας, το μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης σημειώθηκε στην ομάδα των ασθενών που αντικατοπτρίζει όλα τα σχήματα θεραπείας. Παράλληλα, στις ομάδες ασθενών που έλαβαν το προϊόν ως μονοθεραπεία, καταγράφηκε υψηλότερο ποσοστό μείωσης των ασθενών με ήπια έως μέτρια ακμή.

Σημαντική βελτίωση σημειώθηκε και στον βαθμό σμηγματόρροιας, όπου η υψηλότερη βελτίωση σημειώθηκε στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το προϊόν ως μονοθεραπεία.

Η βελτίωση της ευαισθησίας του δέρματος των ασθενών

ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητική, με το ερύθημα και την απολέπιση να είναι από τις παραμέτρους οι οποίες εμφάνισαν τα υψηλότερα ποσοστά βελτίωσης, σε όλους τους ασθενείς. Όσον αφορά στη μεταβολή του ποσοστού των ασθενών με ελαφρά έως βαριά συμπτώματα, η υψηλότερη βελτίωση καταγράφηκε στην ομάδα ασθενών που έλαβαν το προϊόν ως μονοθεραπεία δύο φορές ημερησίως. Ομοίως, για το αίσθημα νυγμού και καύσου, ενώ τα υψηλότερα ποσοστά βελτίωσης ως προς την απουσία βλαβών καταγράφηκαν στην ομάδα ασθενών σε όλα τα δοσολογικά σχήματα, οι ασθενείς με ελαφρά έως βαριά συμπτώματα παρουσίασαν μεγαλύτερου βαθμού βελτίωση, μετά από μονοθεραπεία με δύο δόσεις του προϊόντος. Αντιθέτως, οι ασθενείς με ελαφρά ως βαριά συμπτώματα κνησμού, φάνηκε ότι παρουσίασαν μεγαλύτερου βαθμού βελτίωση μετά από μονοθεραπεία με το προϊόν και εφαρμογή του δυο φορές ημερησίως, συγκριτικά με τους ασθενείς της ίδιας ομάδας, οι οποίοι όμως εφάρμοσαν το προϊόν μία φορά ημερησίως ή σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές αγωγές.

Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στον αντίκτυπο της ακμής την ποιότητα ζωής των ασθενών, όπου το υψηλότερο ποσοστό βελτίωσης καταγράφηκε μετά από μονοθεραπεία με 2 δόσεις του προϊόντος. Στους περισσότερους ασθενείς το προϊόν δε δημιούργησε προβλήματα δερματολογικής ανοχής, είτε είχε χορηγηθεί μόνο του είτε συνδυαστικά με άλλη φαρμακευτική αγωγή, ενώ καταγράφηκε ένα υψηλό ποσοστό ικανοποίησης από το προϊόν, τόσο από τους ερευνητές δερματολόγους όσο και από τους ασθενείς.

Δυνατό σημείο αυτής της εργασίας είναι ο υψηλός αριθμός συμμετεχόντων, η αντικειμενική (από τον θεράποντα δερματολόγο) και η υποκειμενική (από τον ασθενή) αξιολόγηση της νόσου, καθώς και η αξιολόγηση ποικίλων παραμέτρων σχετιζόμενων με αυτή. Ένας περιορισμός σχετίζεται με τη χρονική της διάρκεια, καθώς οι δύο μήνες αποτελούν σχετικά σύντομη περίοδο για να αποδειχθεί ότι το προϊόν μπορεί να αποτρέψει τις εξάρσεις των συμπτωμάτων. Ένας άλλος περιορισμός αφορά στην έλλειψη ομάδας ελέγχου, αλλά αυτό αποδίδεται στη δυσκολία σχεδιασμού και ανάπτυξης εικονικών φαρμάκων στη δερματολογία. Επιπλέον, κατά τη θεραπεία συνδυασμού δεν είναι ξεκάθαρο σε τι ποσοστό συνεισφέρει η κάθε αγωγή στο αποτέλεσμα, αν και στη μονοθεραπεία με Effaclar serum τα αποτελέσματα είναι πολύ ικανοποιητικά. Τέλος, δεδομένου ότι αυτή η εργασία καλύπτει μόνο ένα φάσμα της βαρύτητας της νόσου, μία μελλοντική σύγκριση μεταξύ ασθενών με ήπια/μέτρια και μέτρια/βαριά ακμή θα παρείχε επιπλέον κλινικά δεδομένα.

Η παρούσα εργασία επιβεβαιώνει το επιπρόσθετο



όφελος της χρήσης του Effaclar serum, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με τοπική/συστηματική φαρμακευτική αγωγή, στη διαχείριση των κλινικών συμπτωμάτων της ήπιας/μέτριας ακμής και της επίδρασής του στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα του προϊόντος υπογραμμίζουν τον ευεργετικό ρόλο του σαλικυλικού και του γλυκολικού οξέος και το καθιστούν σημαντική προσθήκη στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές έναντι της νόσου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκτιμούμε ιδιαίτερα την τεχνογνωσία και την υποστήριξη της Creative Pharma & HR Services, για τη βοήθεια που μας παρείχε κατά την επεξεργασία, τη συγγραφή και την ανασκόπηση του χειρόγραφου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abdelrazik, Y. T., F. M. Ali, M. S. Salek, and A. Y. Finlay. 2021. "Clinical Experience and Psychometric Properties of the Cardiff Acne Disability Index (CADIX)*." *British Journal of Dermatology*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bjd.20391>.
2. Araviiskaia, E., and B. Dréno. 2016. "The Role of Topical Dermocosmetics in Acne Vulgaris." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jdv.13579>.
3. Arif, Tasleem. 2015. "Salicylic Acid as a Peeling Agent: A Comprehensive Review." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S84765>.
4. Baumann, Leslie S, Christian Oresajo, Margarita Yatskayer, Amanda Dahl, and Kristian Figueras. 2013. "Comparison of Clindamycin 1% and Benzoyl Peroxide 5% Gel to a Novel Composition Containing Salicylic Acid, Capryloyl Salicylic Acid, HEPES, Glycolic Acid, Citric Acid, and Dioic Acid in the Treatment of Acne Vulgaris." *Journal of Drugs in Dermatology*: JDD 12 (3): 266–69.
5. Dréno, B., F. Poli, H. Pawin, C. Beylot, M. Faure, M. Chivot, N. Auffret, D. Moyse, F. Ballanger, and J. Revuz. 2011. "Development and Evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) Suitable for France and Europe." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 25 (1): 43–48. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03685.x>.
6. Gieler, U., T. Gieler, and J. P. Kupfer. 2015. "Acne and Quality of Life - Impact and Management." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29 (S4): 12–14. <https://doi.org/10.1111/jdv.13191>.
7. Gollnick, Harald P M, Andrew Y Finlay, and Neil Shear. 2008. "CURRENT OPINION Can We Define Acne as a Chronic Disease? If So, How and When? On Behalf of the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne." *Am J Clin Dermatol*. Vol. 9.
8. Goulden, V, G I Stables, and W J Cunliffe. 1999. "Prevalence of Facial Acne in Adults." *Journal of the American Academy of Dermatology* 41 (4): 577–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10495379>.
9. Kircik, Leon H, Amanda Dahl, Margarita Yatskayer, Susana Raab, and Christian Oresajo. 2012. "Safety and Efficacy of Two Anti-Acne/Anti-Aging Treatments in Subjects with Photodamaged Skin and Mild to Moderate Acne Vulgaris." *Journal of Drugs in Dermatology*: JDD 11 (6): 737–40.
10. Montagner, Suelen, and Adilson Costa. 2010. "Current Guidelines in the Treatment of Acne Vulgaris: From the Approach in the Acute Phase to Maintaining the Clinical Benefits Diretrizes Modernas No Tratamento Da Acne Vulgar: Da Abor-Dagem Inicial à Manutenção Dos Benefícios Clínicos." *Surg Cosmet Dermatol*. Vol. 2.
11. Savage, Laura J., and Alison M. Layton. 2010. "Treating Acne Vulgaris: Systemic, Local and Combination Therapy." *Expert Review of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1586/ecp.10.27>.
12. Seite, Sophie. 2013. "Thermal Waters as Cosmeceuticals: La Roche-Posay Thermal Spring Water Example." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 6 (January): 23–28. <https://doi.org/10.2147/ccid.s39082>.
13. Shalita, Alan R, J Graham Smith, Lawrence Charles Parish, Michael S Sofman, and Dan K Chalker. 1995. "TOPICAL NICOTINAMIDE COMPARED WITH CLINDAMYCIN GEL IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY ACNE VULGARIS." *International Journal of Dermatology*. Vol. 34.
14. Suh, D.H., and H.H. Kwon. 2015. "What's New in the Physiopathology of Acne?" *British Journal of Dermatology* 172 (July): 13–19. <https://doi.org/10.1111/bjd.13634>.
15. Tung, Rebecca C, Wilma F Bergfeld, Allison T Vidimos, and Berna K Remzi. n.d. "α-Hydroxy Acid-Based Cosmetic Procedures Guidelines For Patient Management."
16. Wiegmann, David, and Lori Haddad. 2020. "Two Is Better than One: The Combined Effects of Glycolic Acid and Salicylic Acid on Acne-Related Disorders." *Journal of Cosmetic Dermatology* 19 (9): 2349–51. <https://doi.org/10.1111/jocd.13387>.
17. Williams, Hywel C, Robert P Dellavalle, and Sarah Garner. 2012. "Acne Vulgaris." *Lancet* 379: 361–72. <https://doi.org/10.1016/S0140>.
18. Zaenglein, Andrea L. 2018. "Acne Vulgaris." Edited by Caren G. Solomon. *New England Journal of Medicine* 379 (14): 1343–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702493>.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ουρανία Ευθυμίου

Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων,
ΠΓΝ "Αττικόν", Αθήνα):
rania.efthymiou@gmail.com, Τηλ. 6938797880



Θεραπευτικό πρωτόκολλο που συνδυάζει την τοπική αγωγή και την εφαρμογή laser, για την αντιμετώπιση περιστατικού με κηλιδώδη υπερμελάγχρωση

Αναστασία Τζούμα

¹Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Αθήνα, Ελλάδα

Therapeutic protocol based on topical medication and laser, for the treatment of a patient with macular hyperpigmentation

Anastasia Tzouma

Dermatologist-Venereologist, Athens, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μελαγχρωματικές βλάβες του δέρματος συνδέονται με ποικίλους παράγοντες και αποτελούν πρόβλημα αισθητικής φύσεως. Αναφέρουμε την περίπτωση μίας ασθενούς με μέλασμα και καφεοειδείς κηλίδες, για τη διάγνωση των οποίων πραγματοποιήθηκε εξειδικευμένη δερμοανάλυση. Στην ασθενή εφαρμόστηκε εξατομικευμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο που συνδυάζε τοπική αγωγή αποχρωματισμού με ρετινόλη, τρανεξαμικό οξύ και νιασιναμίδη, και εφαρμογή Pico Laser.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Μέλασμα, καφεοειδείς κηλίδες, αποχρωματισμός, δερμοανάλυση

ABSTRACT

Pigmented skin lesions are associated with multiple factors and represent an aesthetic problem. We describe the case of a patient with melasma and brown spots, who was diagnosed by specific dermoanalysis technology. The patient underwent an individualized therapeutic protocol combining topical discoloration with retinol, tranexamic acid and niacinamide, and picosecond Nd:YAG laser treatment.

KEYWORDS: Melasma, brown spots, discoloration, dermoanalysis



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μελαγχρωματικές βλάβες του δέρματος αποτελούν καλοήθεις αλλοιώσεις του δέρματος, που προκαλούν πρόβλημα αισθητικής φύσεως (Reviewed by Plensdorf S. and Martinez J., 2009). Περιλαμβάνουν τις εφηλίδες (φακίδες), τις ηλιακές φακές, τις γεροντικές κηλίδες και το μέλασμα (Reviewed by Plensdorf et al., 2017).

Οι κηλίδες (κηλίδες café-au-lait) είναι χρωματικές αλλοιώσεις, συνήθως καφέ ή μαύρου χρώματος και ποικίλων μεγεθών, που εμφανίζονται κυρίως στο πρόσωπο, τα χέρια, τους ώμους, την πλάτη και το στήθος. Προκαλούνται κυρίως από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (UV), η οποία επιταχύνει την παραγωγή μελανίνης, ωστόσο, στον σχηματισμό τους εμπλέκονται η φυσιολογική γήρανση και η γενετική προδιάθεση (Reviewed by Plensdorf S. and Martinez J., 2009).

Το μέλασμα είναι μεγαλύτερης έκτασης και πιο ανοιχτόχρωμο από τις καφεοειδείς κηλίδες, ενώ τα όριά του είναι συνήθως ασαφή και η χροιά του καφέ ή καφε-κίτρινη. Στις περισσότερες περιπτώσεις το μέλασμα είναι επιδερμικό και παρατηρείται κυρίως στις παρειές, τα ζυγωματικά, το μέτωπο, το πηγούνι, το άνω χείλος ή τη μύτη. Οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή μελανίνης από τα μελανοκύτταρα και στην δράση συγκεκριμένων ενζύμων (Reviewed by Wu et al., 2021). Ο πιο σημαντικός παράγοντας σχηματισμού του μελάσματος είναι η UV ηλιακή ακτινοβολία (Reviewed by Plensdorf S. and Martinez J., 2009). Άλλοι παράγοντες που πιθανώς συμμετέχουν στη δημιουργία του είναι η λήψη φαρμάκων που προκαλούν υπερμελάχρωση στο δέρμα (ανεπιθύμητη ενέργεια σε περίπτωση έκθεσης του ατόμου στον ήλιο), καθώς επίσης, ο θηλασμός και η κληρονομικότητα (Reviewed by Plensdorf S. and Martinez J., 2009). Στο γυναικείο δέρμα με προδιάθεση για μέλασμα, σημαντικό ρόλο παίζουν οι ορμονικές ανακατατάξεις, όπως η παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών και η χρήση αντισυλληπτικών. Κατά την κύηση παρατηρούνται κατά το 2ο με 3ο τρίμηνο της κύησης. Μέλασμα μπορεί να εμφανίσουν γυναίκες και κατά την εμμηνόπαυση, σε περίπτωση που λαμβάνουν προγεστερόνη στο πλαίσιο θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (Reviewed by Wu et al., 2021).

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα ασθενής, 49 ετών, με τύπο δέρματος III στην κλίμακα Fitzpatrick, και ατομικό ιστορικό ελεύθερο δερματικής νόσου, προσήλθε στο ιατρείο με εμφανείς

πολυάριθμες μελαγχρωματικές κηλίδες στην επιδερμίδα του προσώπου.

Αρχικά, η ασθενής υποβλήθηκε σε κλινική εξέταση η οποία περιλάμβανε μακροσκοπική εξέταση και δερμοανάλυση με FotoFinder UVscan (FotoFinder Systems). Κατά τη μακροσκοπική εξέταση παρατηρήθηκαν κηλίδες οι οποίες χαρακτηρίζονταν από ελαφρά καστανόχρου ή και βαθύτερη χροιά, και παρουσίαζαν διάχυτη κατανομή, ενώ συνέρρεαν κατά τόπους στις περιοχές του μετώπου, της μύτης, των παρειών, του άνω χείλους και του πώγωνα. Παράλληλα, σε ορισμένα σημεία του προσώπου εντοπίστηκαν ευμεγέθεις καφεοειδείς πλάκες (Εικόνα 1Α). Κατά τη δερμοανάλυση, εκτός από τις κηλίδες που ήταν εμφανείς μακροσκοπικά, διαπιστώθηκαν και αρκετές κηλίδες που δεν ήταν ορατές με γυμνό μάτι αλλά και μικρές περιοχές με κλινική εικόνα μελάσματος (Εικόνα 2Α). Τέλος, στο πλαίσιο της δερμοανάλυσης, πραγματοποιήθηκε και αξιολόγηση της πραγματικής ηλικίας δέρματος (skin true age diagnosis) της ασθενούς, για τον σχεδιασμό του βέλτιστου θεραπευτικού πρωτοκόλλου αντιμετώπισης των δερματικών βλαβών της.

Βάσει των ευρημάτων της αρχικής κλινικής εξέτασης, σχεδιάστηκε το ακόλουθο θεραπευτικό πρωτόκολλο, που συνδύαζε τοπική φαρμακευτική αγωγή και εφαρμογή picosecond Nd:YAG/KTP laser συνεχούς κύματος «δεύτερης γενιάς» (Discovery Plus Pico laser, Quanta Systems), ως εξής:

- Τοπική αγωγή, για 8 μήνες συνολικά (Οκτώβριος έως Μάιος), με:
 - Ορό με τριανεξαμικό οξύ 1,8%, νιασιναμίδη 5%, H.E.P.E.S. 5% (Discoloration Defense Serum, SkinCeuticals, L'Oreal), πρωί-βράδυ, και
 - Κρέμα ρετινόλης 0,3% (Retinol 0.3%, SkinCeuticals, L'Oreal), το βράδυ,

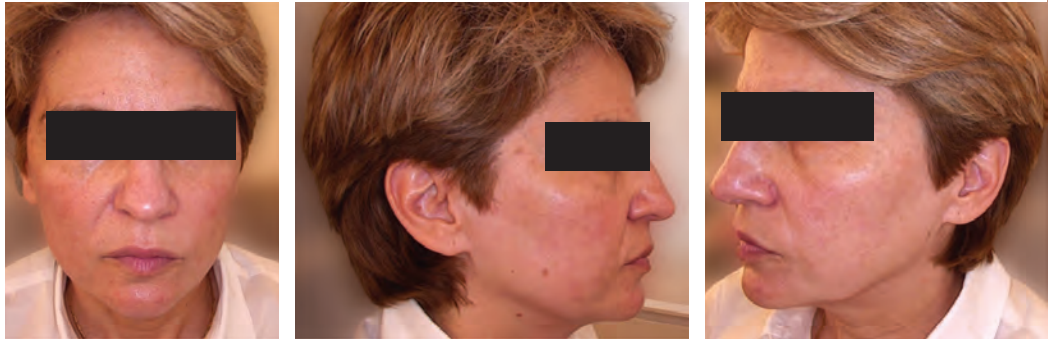
για τον πρώτο μήνα έως την πρώτη εφαρμογή laser (για να εξασφαλιστεί ασφαλής χρονική περίοδος χωρίς έντονη ηλιοφάνεια), και στη συνέχεια για τα χρονικά μεσοδιαστήματα ανάμεσα στις εφαρμογές laser, με κάθε μεσοδιάστημα να ξεκινά 5 ημέρες μετά την τελευταία εφαρμογή laser (αφότου υποχωρούσαν η ερυθρότητα και η απολέπιση) και να τελειώνει 2 ημέρες πριν την επόμενη εφαρμογή laser.

- 2 συνεδρίες εφαρμογής laser, κατά τον 2ο και 4ο μήνα (Νοέμβριος και Ιανουάριος), με τις ακόλουθες παραμέτρους:
 - Στις καφεοειδείς κηλίδες: τοπική εφαρμογή KTP Pico laser 532nm, σε picosecond mode (spot 3mm, 1,1J, Hz 1),

α. Αρχική επίσκεψη



β. Τελική επίσκεψη



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Κλινική αξιολόγηση (μακροσκοπικά) σε αρχική και τελική επίσκεψη.

– Στο υπόλοιπο πρόσωπο, για ομοιόμορφο χρωματικό τόνο: εφαρμογή fractional Nd:YAG Pico laser 1064nm, σε χαμηλή ένταση (spot 8mm, 0,25J, Hz 10),

– Στις περιοχές με μέλασμα: εφαρμογή fractional Pico laser (Opti-Pulse) 1064nm (spot 5mm, 1,2J, Hz 4).

α. Αρχική επίσκεψη



β. Τελική επίσκεψη



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Δερμοανάλυση (Fotofinder UV scan) σε (Α) αρχική και (Β) τελική επίσκεψη.



Καθ' όλη τη διάρκεια του πρωτοκόλλου, είχαν γίνει οι παρακάτω συστάσεις:

- εφαρμογή αναπλαστικής κρέμας μετά από κάθε εφαρμογή laser, πρωί-βράδυ, για διάστημα 7-10 ημερών κατ' ελάχιστο.
- αποφυγή έκθεσης στον ήλιο
- καθημερινή χρήση αντηλιακής προστασίας για έναν μήνα μετά από κάθε εφαρμογή laser.
- αποφυγή έντονης σωματικής δραστηριότητας για περίπου 6-7 ημέρες μετά από κάθε εφαρμογή laser.

Αμέσως μετά από κάθε εφαρμογή laser, παρατηρήθηκε ότι οι κηλίδες, τοπικά, αποκτούσαν βαθύτερη καφέ χροιά και ήπια εφελκίδα, που υποχωρούσε σε 8-10 ημέρες. Στο υπόλοιπο πρόσωπο, λόγω της παράλληλης εφαρμογής του fractional Nd:YAG pico laser για ομοιόμορφο χρωματικό τόνο και αντιμετώπιση του μελάσματος, παρατηρήθηκε επιφανειακή ερυθρότητα που υποχωρούσε σε 2-3 ημέρες και στη συνέχεια ήπια απολέπιση για 3-4 ημέρες.

Κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού πρωτοκόλλου, η κηλιδώδης υπερμελάγχρωση άρχισε βαθμιαία να υποχωρεί όσον αφορά στον αριθμό βλαβών και την ένταση χρωματικού τόνου.

Μετά την ολοκλήρωση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου, κατά την τελική επίσκεψη, η ασθενής υποβλήθηκε εκ νέου σε μακροσκοπική εξέταση και δερμοανάλυση. Παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση της κλινικής εικόνας με αξιοσημείωτη μείωση του αριθμού των κηλίδων και της έντασης του χρωματικού τους τόνου, καθώς και υποχώρηση του μελάσματος (Εικόνα 1B). Στις εικόνες από το FotoFinder UVscan παρατηρούνται λίγες εναπομείνουσες καφεοειδείς βλάβες στο πρόσωπο της ασθενούς (Εικόνα 2B), οι οποίες θα επανεξεταστούν μελλοντικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βασική κατανόηση της οδού της μελάγχρωσης είναι σημαντική για την θεραπεία των μελαγχρωματικών βλαβών του δέρματος. Ο τύπος και η ποσότητα της μελανίνης που συντίθεται από τα μελανοκύτταρα, αλλά και η κατανομή της στην επιδερμίδα, καθορίζουν το φυσιολογικό χρώμα του δέρματος. Η μελανίνη σχηματίζεται μέσα από μία σειρά οξειδωτικών αντιδράσεων στις οποίες συμμετέχει το ένζυμο τυροσινάση. Η θεραπεία με laser είναι από τους πλέον σύγχρονους τρόπους αντιμετώπισης των μελαγχρωματικών βλαβών του δέρματος, όπως οι κηλίδες, το μέλασμα και οι φακίδες (Reviewed by Plensdorf et al., 2017).

Το μέλασμα, μία κοινή χρόνια διαταραχή της μελάγχρωσης, παρατηρείται συχνά στις γυναίκες και εμφανί-

ζεται ως υπερμελάγχρωση και/ή καφεοειδείς κηλίδες σε διάφορες περιοχές του προσώπου (Li, et al., 2016 και Grimes, et al., 2018). Αποτελεί μία δύσκολα διαχειρίσιμη διαταραχή με κοινή υποτροπιάζουσα συμπεριφορά. Το μέλασμα θεραπεύεται μέσω χρήσης διαφόρων ειδών laser και/ή με την τοπική εφαρμογή παραγόντων αποχρωματισμού. Η θεραπεία με τοπικούς παράγοντες μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες έως και αρκετούς μήνες, μέχρι να παρατηρηθεί αξιοσημείωτη διαφορά (Reviewed by Plensdorf S. and Martinez J., 2009). Η θεραπεία με laser χαμηλής ενέργειας (1064nm) αντιπροσωπεύει μία αποτελεσματική μέθοδο για τη θεραπεία του μελάσματος (Abdel et al., 2020). Παράλληλα, η δερμοανάλυση έχει αποδείξει τις δυνατότητές της στον προσδιορισμό του βάθους του μελάσματος και στη διαφοροποίησή του από άλλες αιτίες υπερμελάγχρωσης του προσώπου (Nanjundaswamy B. et al., 2017).

Η επιτυχής αντιμετώπιση του παρόντος περιστατικού μπορεί να αποδοθεί πρωτίστως στη διάγνωση μέσω του Fotofinder UVscan, το οποίο διαφοροποίησε με ακρίβεια τις καφεοειδείς κηλίδες από τις περιοχές με μέλασμα, συμβάλλοντας έτσι στον βέλτιστο σχεδιασμό του εξατομικευμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου. Εν συνεχεία, η βελτίωση της κλινικής εικόνας της ασθενούς, που φαίνεται τόσο μακροσκοπικά όσο και μέσω των εικόνων από το Fotofinder UVscan, θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι υποθερμολυτικές θεραπείες χαμηλής ενέργειας, σαν αυτή που βασίστηκε στη χρήση Pico laser (1064 nm), μπορούν να διεισδύσουν σε εν τω βάθει ιστούς επηρεάζοντας κυρίως το χόριο και όχι την επιδερμίδα, ενώ έχουν ως αποτέλεσμα τη διατάραξη των μελανοσωμάτων μέσω φωτοακουστικού μηχανισμού, αφήνοντας ανέπαφα τα κερατινοκύτταρα και τα μελανοκύτταρα, με επακόλουθη λιγότερη ιστική βλάβη και επιπλοκές (Reviewed by Trivedi M.K. et al., 2017). Παράλληλα, η βελτίωση τόσο των περιοχών με καφεοειδείς κηλίδες όσο και των περιοχών με μέλασμα θα μπορούσε να αποδοθεί στην ευεργετική δράση της κρέμας ρετινόλης και του ορού τρανεξαμικού οξέος και νιασινamίδης, καθώς αυτά τα συστατικά εμπλέκονται στην επιτάχυνση της ανανέωσης των κερατινοκυττάρων, τον περιορισμό της δράσης της τυροσινάσης και την παρεμπόδιση της μεταφοράς των μελανοσωμάτων στα κερατινοκύτταρα, αντίστοιχα (Yoo J. 2021).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκτιμούμε ιδιαίτερα την τεχνογνωσία και την υποστήριξη της Creative Pharma & HR Services, για τη βοήθεια που μας παρείχε κατά την επεξεργασία, τη συγγραφή και την ανασκόπηση του χειρόγραφου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abdel Hay R, Mohammed FN, Sayed KS, Abd El Fattah NA, Ibrahim S. Dermoscopy as a useful tool for evaluating melasma and assessing the response to 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13629. doi: 10.1111/dth.13629. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32431000.
2. Nanjundaswamy, Bisalvadi; Joseph, Joice; Raghavendra, Kalasapura. *Pigment International; Mumbai* Vol. 4, Iss. 2, (Jul/Dec 2017). DOI:10.4103/2349-5847.219678.
3. Plensdorf S, Martinez J. Common pigmentation disorders. *Am Fam Physician*. 2009 Jan 15;79(2):109-16. PMID: 19178061.
4. Plensdorf S, Livieratos M, Dada N. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Dec 15;96(12):797-804. PMID: 29431372.
5. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Mar 21;3(1):11-20. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.01.004. PMID: 28492049; PMCID: PMC5418955.
6. Wu M X, Antony R, Mayrovitz H N (April 10, 2021) Melasma: A Condition of Asian Skin. *Cureus* 13(4): e14398. DOI 10.7759/cureus.14398.
7. Yoo J., Differential diagnosis and management of hyperpigmentation, *Clinical and Experimental Dermatology*, Volume 47, Issue 2, 1 February 2022, Pages 251–258, <https://doi.org/10.1111/ced.14747>.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Αναστασία Τζούμα

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος
info@tzouma.gr

BIMZELX – ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ – ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2023

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. 1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Bimzelx 160 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμεμένη σύριγγα. Bimzelx 160 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας. 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Bimzelx 160 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμεμένη σύριγγα. Κάθε προγεωμεμένη σύριγγα περιέχει 160 mg ιμπεκισουμάμης σε 1 mL. Bimzelx 160 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας: Κάθε προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 160 mg ιμπεκισουμάμης σε 1 mL. Η ιμπεκισουμάμη είναι ένα εξανθρωποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που παράγεται σε μια γενετικά τροποποιημένη κυτταρική σειρά αδελφών κινέζικου κριτηρίου (CHO) με τεχνητά ληφθέντα ανασυνδυασμένο DNA. Για την πλήρη καταγωγή των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι διαυγές προς έλαση οπλόντων και, χρώμας έως ανοικτά καστανοκίτρινο. 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Ψωρίαση κατά πλάκας. Το Bimzelx ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. **Ψωριασικά αρθρίδια:** Το Bimzelx, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή είναι μη αναστρέψιμο σε ένα ή περισσότερα νοσοτροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα (DMARD). **Δεξονική σπονδυλοαρθρίτιδα:** Μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη δεξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (nr-xAsP). Το Bimzelx ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων με ενεργό μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη δεξονική σπονδυλοαρθρίτιδα με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής όπως υποδεικνύονται από τις αυξημένες τιμές C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή/και από μαγνητική τομογραφία (MRI), οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς ή παρουσιάσαν υπονέωση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). **Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS, ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη δεξονική σπονδυλοαρθρίτιδα):** Το Bimzelx ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς ή παρουσιάσαν υπονέωση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). 4.2 **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το Bimzelx προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση του ή της επιβλέπουσας ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το Bimzelx. **Δοσολογία:** Ψωρίαση κατά πλάκας: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικους ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας είναι 320 mg (λαμβάνοντας ως 2 υποδόριες ενέσεις των 160 mg έκαστη) την εβδομάδα 0, 4, 8, 12, 16 και μετέπειτα κάθε 8 εβδομάδες. **Ψωριασικά αρθρίδια:** Η συνιστώμενη δόση για ενήλικους ασθενείς με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα είναι 160 mg (χορηγούμενη ως 1 υποδόρια ενέση των 160 mg) κάθε 4 εβδομάδες. Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με συνυπαρχούσα μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, η συνιστώμενη δόση είναι ίδια με αυτή για την ψωρίαση κατά πλάκας [320 mg (χορηγούμενη ως 2 υποδόριες ενέσεις των 160 mg έκαστη) την Εβδομάδα 0, 4, 8, 12, 16 και μετέπειτα κάθε 8 εβδομάδες]. Μετά από 16 εβδομάδες, συνιστάται τακτική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και, εάν δεν είναι δυνατό να διατηρηθεί επαρκής κλινική ανταπόκριση στην αρθρίτιδα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αλλαγής στη δόση των 160 mg κάθε 4 εβδομάδες. **Δεξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (nr-xAsP και AS):** Η συνιστώμενη δόση για ενήλικους ασθενείς με δεξονική σπονδυλοαρθρίτιδα είναι 160 mg (χορηγούμενη ως 1 υποδόρια ενέση) με ψωρίαση κατά πλάκας. Σε ορισμένους ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας (συμπεριλαμβανομένης της ψωριασικής αρθρίτιδας με συνυπαρχούσα μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση) και οσιαστικό βάρος ≤ 120 kg, οι οποίοι δεν πέτυχαν πλήρη κάθαρση του δέρματος την εβδομάδα 16, 320 mg κάθε 4 εβδομάδες μετά την εβδομάδα 16 μπορεί να βελτιώσουν περαιτέρω την ανταπόκριση στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών):** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). **Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:** Η ιμπεκισουμάμη δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Οι προσαρμογές της δόσης δεν θεωρούνται απαραίτητες με βάση τη φαρμακοκινητική (βλ. παράγραφο 5.2). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιμπεκισουμάμης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται με υποδόρια ένεση. Τα κατάλληλα σημεία για ένεση περιλαμβάνουν τον μηρό, την καυλική χώρα και τον άνω βραχίονα. Τα σημεία ένεσης θα πρέπει να επιλέγονται εκ περιτροπής και οι ενέσεις δεν θα πρέπει να χορηγούνται εντός ψωριασικών πλακών ή σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μολυσμένο, ερυθματώδες ή σκληρωμένο. Η προγεωμεμένη σύριγγα ή η προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική υποδόριων ενέσεων, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνο τους ενέσεις με το Bimzelx με την προγεωμεμένη σύριγγα ή την προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας, εάν ο ιατρός τους το κρίνει κατάλληλο και κάτω από ιατρική παρακολούθηση, όπως κρίνεται απαραίτητο. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες για να κάνουν την ένεση με την πλήρη ποσότητα Bimzelx σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ., ενεργές ψωριασικές, βλ. παράγραφο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ινφλιξουμάμπη. Προκειμένου να βελτιωθεί η ινφλιξουμάμπη που αναλογιστούν φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός πατίδιας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια. Λοιμώξεις: Η ιμπεκισουμάμη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, όπως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και στοματική καντιντίαση (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης της ιμπεκισουμάμης σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Η θεραπεία με ιμπεκισουμάμη δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη υποχωρήσει ή θεραπευθεί επαρκώς (βλ. παράγραφο 4.3). Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιμπεκισουμάμη θα πρέπει να δίδονται οδηγίες προκειμένου να ζητήσουν ιατρική συμβουλή, εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα ενδεχόμενης λοίμωξης. Εάν ο ασθενής αναπτύξει λοίμωξη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Εάν η λοίμωξη καταστεί σοβαρή ή δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και η αποδότηση της λοίμωξης. Αξιολόγηση ψωριασικών (TB) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ιμπεκισουμάμη, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη από TB. Η ιμπεκισουμάμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό TB (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ιμπεκισουμάμη θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργού TB. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο χρήσης αντιμυκητιακής θεραπείας πριν από την έναρξη της ιμπεκισουμάμης σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καντινίωσης ή ενεργού TB, να τους οποίους δεν είναι δυνατό να επιβεβαιωθεί επαρκής θεραπευτική αγωγή. Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου: Έχουν αναφερθεί νέα περιστατικά ή περιστατικά εξάρσεων φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με την ιμπεκισουμάμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η ιμπεκισουμάμη δεν συνιστάται σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή παρουσιάσει εξάρση προϋπαρχουσας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, η χορήγηση της ιμπεκισουμάμης θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Υπερευαίσθηση: Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησης, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, με τους αναστολείς IL-17. Εάν εμφανιστεί σοβαρή αντίδραση υπερευαίσθησης, η χορήγηση της ιμπεκισουμάμης θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Εμβολιασμοί: Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ιμπεκισουμάμη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης των κατάλληλων ανοσοποιήσεων σε όλες τις ηλικίες σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποιήσης. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιμπεκισουμάμη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιμπεκισουμάμη μπορούν να εμβολιαστούν με αδρανιστικά ή μη ζώντα εμβόλια. Υγιή άτομα που λαβαν ιμπεκισουμάμη σε εφάπαξ δόση 320 mg δύο εβδομάδες πριν από τον εμβολιασμό με ένα αδρανιστικό εμβόλιο κατά της εποχικής γρίπης είχαν παρόμοιες αντινοιαμικές αποκρίσεις σε σύγκριση με τα άτομα που δεν λαβαν ιμπεκισουμάμη πριν από τον εμβολιασμό. Έκδοχα: Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζεται «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν υπάρχουν άμεσες ενδείξεις για τον ρόλο της IL 17A ή της IL 17F στην έκφραση των ενζύμων CYP450. Ο σχηματισμός ορισμένων ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από αυξημένα επίπεδα κυτοκινών κατά τη διάρκεια χρόνιες φλεγμονής. Συνεπώς, οι αντιφλεγμονώδεις θεραπείες, όπως με ιμπεκισουμάμη που είναι αναστολέας των IL 17A και IL 17F, μπορεί να οδηγήσουν σε εξομάλυνση των επιπέδων CYP450, συνδεδεμένου από χαμηλότερη έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω του CYP450. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια κλινικά σχετική επίδραση στα υποστρώματα CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπου η δόση προσαρμόζεται εκδοικουμεμένα (π.χ. βαρφαρίνη). Κατά την έναρξη της θεραπείας με ιμπεκισουμάμη σε ασθενείς υπό θεραπεία με αυτή τα είδη φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπευτικής παρακολούθησης. Οι φαρμακοκινητικές (ΦΚ) αναλύσεις δεδομένων πληθυσμού καταδείξαν ότι η κάθαρση της ιμπεκισουμάμης δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση συμβατικών νοσοτροποποιητικών αντιρευματικών φαρμάκων (cDMARD) συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης ή από προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται ζώντα εμβόλια ταυτόχρονα με την ιμπεκισουμάμη (βλ. παράγραφο 4.4). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουγία:** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικό μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 17 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Κύηση: Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ιμπεκισουμάμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφευχθεί η χρήση του Bimzelx κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η ιμπεκισουμάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο νεογνό/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα είναι διακοπή του θηλασμού ή διακοπή της ατοχή από τη θεραπεία με Bimzelx, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Γονιμότητα: Η επίδραση της ιμπεκισουμάμης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Bimzelx δεν έχει καμία ή έχει αβλαβή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ψωρίαση κατά πλάκας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της δεξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας (nr-xAsP και AS) που αντιπροσωπεύουν 8733,3 ασθενείς έκθεσης. Από αυτούς, πάνω από 3900 ασθενείς εκτέθηκαν στην ιμπεκισουμάμη για τουλάχιστον ένα έτος. Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας της ιμπεκισουμάμης είναι συνεπές σε όλες τις ενδείξεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (14,5%, 14,6%, 16,3% στην ψωρίαση κατά πλάκας (PSO), στην ψωριασική αρθρίτιδα (PsA) και στην xAsP, αντίστοιχα) και στοματική καντιντίαση (7,3%, 2,3%, 3,7% στις PSO, PsA και xAsP, αντίστοιχα). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες (Πίνακας 1) ταξινομήθηκαν ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα μεDRA χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνήθη: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού
	Συχνές	Στοματική καντιντίαση, Δερματομυκητικές λοιμώξεις, Λοιμώξεις των ώτων, Λοιμώξεις απόλυ έρπητα, Στοματοφωρυγγική καντιντίαση, Γαστρεντερίτιδα, Θυλακίτιδα
	Όχι συχνές	Καντιντίαση του βλεννογόνου και του δέρματος (συμπεριλαμβανομένης της οισοφαγικής καντιντίας), Επιδερμικίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Ουδετεροπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, δερματίτιδα και εκζέμα, Ακμή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης*, Κόπωση

α) Περιλαμβανόν: ερύθημα, αντίδραση, οίδημα, έλκος, διόγκωση στο σημείο ένεσης.

Περίγραφο επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών. **Λοιμώξεις:** Στην ελεγχόμενη με την εικονική φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών φάσης III για την ψωρίαση κατά πλάκας, αναφέρθηκαν λοιμώξεις των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη για έως και 16 εβδομάδες σε ποσοστό 36,0% σε σύγκριση με ποσοστό 22,5% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,3% των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη και σε ποσοστό 0% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειονότητα των λοιμώξεων περιελάμβανε μη σοβαρές, ήπιες έως μέτριες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, όπως η ρινοφαρυγγίτιδα. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά στοματικής και στοματοφωρυγγικής καντιντίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη σε σύμψη με τον μηχανισμό δράσης (7,3% και 1,2% αντίστοιχα σε σύγκριση με ποσοστό 0% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο). Άνω του 98% των περιστατικών ήταν μη σοβαρά, ήπιες ή μέτριες ασαφείς και δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Μια ελαφρώς υποτιμητική επίπτωση της στοματικής καντιντίας αναφέρθηκε σε ασθενείς < 70 kg (8,5% έναντι 7,0% σε ασθενείς ≥ 70 kg). Κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας των μελετών φάσης III για την ψωρίαση κατά πλάκας, αναφέρθηκαν λοιμώξεις σε ποσοστό 63,2% των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη (120,4 ανά 100 ασθενείς). Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1,5% των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη (1,6 ανά 100 ασθενείς) (βλ. παράγραφο 4.4). Τα ποσοστά λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες φάσης III για τις PsA και xAsP (nr xAsP και AS) ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στην ψωρίαση κατά πλάκας, εξαιρουμένων των ποσοστών στοματικής και στοματοφωρυγγικής καντιντίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη, τα οποία ήταν χαμηλότερα στο 2,3% και 0%, αντίστοιχα, στην PsA και στο 3,7% και 0,3%, αντίστοιχα, στην xAsP σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. **Ουδετεροπενία:** Παρατηρήθηκε ουδετεροπενία με την ιμπεκισουμάμη σε κλινικές μελέτες φάσης III για την ψωρίαση κατά πλάκας. Στη συνολική διάρκεια της περιόδου θεραπείας των μελετών φάσης III, παρατηρήθηκε ουδετεροπενία βαθμού 3/4 στο 1% των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη. Η συχνότητα της ουδετεροπενίας στις κλινικές μελέτες για τις PsA και xAsP (nr-xAsP και AS) ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στις μελέτες για την ψωρίαση κατά πλάκας. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν παροδικά και δεν έρχονταν διακοπή της θεραπείας. Καμία σοβαρή λοίμωξη δεν συσχετίστηκε με ουδετεροπενία. **Υπερευαίσθηση:** Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησης, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, με τους αναστολείς IL-17. **Ανοσογονιμότητα: Ψωρίαση κατά πλάκας:** Ποσοστό περίπου 45% των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη για διάστημα έως 56 εβδομάδων στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (320 mg κάθε 4 εβδομάδες έως την εβδομάδα 16 και μετέπειτα 320 mg κάθε 8 εβδομάδες) ανέπτυξε αντισώματα κατά του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου, ποσοστό περίπου 34% (16% όλων των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά. **Ψωριασική αρθρίτιδα:** Περίπου το 31% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (160 mg κάθε 4 εβδομάδες) έως 16 εβδομάδες είχε αντισώματα κατά του φαρμάκου. Από τους ασθενείς με αντισώματα κατά του φαρμάκου, περίπου 33% (10% από όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη) είχε αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά. Μέχρι την εβδομάδα 52, περίπου το 47% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα που είναι πρωτοθεραπευόμενοι με βιολογικό νοσοτροποποιητικό αντιρευματικό φάρμακο (bDMARD) στη μελέτη BE OPTIMAL υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (160 mg κάθε 4 εβδομάδες) είχε αντισώματα κατά του φαρμάκου. Από τους ασθενείς με αντισώματα κατά του φαρμάκου, περίπου 38% (18% από όλους τους ασθενείς στη μελέτη BE OPTIMAL υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη) είχε αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά. **Δεξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (nr-xAsP και AS):** Περίπου το 57% των ασθενών με nr-xAsP υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη για διάστημα έως 52 εβδομάδες στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (160 mg κάθε 4 εβδομάδες) είχε αντισώματα κατά του φαρμάκου. Από τους ασθενείς με αντισώματα κατά του φαρμάκου, ποσοστό περίπου 44% (25% όλων των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπεκισουμάμη) είχε αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά. Στις μελέτες ενδείξεις, κανένας κλινικά σημαντικός αντίκτυπος στην κλινική ανταπόκριση δεν συσχετίστηκε με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ιμπεκισουμάμης και δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής συσχέτιση ανάμεσα στην ανοσογονικότητα και τις εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):** Η έκθεση είναι περιορισμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ίσως πιθανότερο να παρουσιάσουν ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως στοματική καντιντίαση, δερματίτιδα και εκζέμα όταν χρησιμοποιούν ιμπεκισουμάμη. Στην ελεγχόμενη με την εικονική φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών φάσης III για την ψωρίαση κατά πλάκας, παρατηρήθηκε στοματική καντιντίαση σε ποσοστό 18,2% των ασθενών ≥ 65 ετών έναντι 6,3% στους ασθενείς < 65 ετών, δερματίτιδα και εκζέμα σε ποσοστό 7,3% των ασθενών ≥ 65 ετών έναντι 2,8% στους ασθενείς < 65 ετών. Στην ελεγχόμενη με την εικονική φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών φάσης III για την ψωριασική αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε στοματική καντιντίαση σε ποσοστό 7,0% των ασθενών ≥ 65 ετών έναντι 1,6% στους ασθενείς < 65 ετών, δερματίτιδα και εκζέμα σε ποσοστό 1,2% των ασθενών ≥ 65 ετών έναντι 2,0% στους ασθενείς < 65 ετών. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άεσων κυκλοφορούντων φαρμακευτικών προϊόντων είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνηθισμένη παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογένη 284, GR – 15562 Χολογράς, Αθήνα. Τηλ.: +30 2132040380/337. Ιστοτόπος: <http://www.ewf.gr>. <http://www.who.int/katrkarta.gr>. **4.9 Υπερδοσολογία:** Στις κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί εφάπαξ δόσεις των 640 mg ενδοφλέβιες ή 640 mg υποδόριες, ακολουθούμενες από 320 mg υποδόριες κάθε δύο εβδομάδες επί πέντε δόσεις χωρίς δοσοπεριοζόμενη τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά αμέσως η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. 6. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Γλυκίνη, Νάτριο οξέο τυρικό, Παγνύσιμο οξέο οξ. Πολυμορφικό 80-Ύδρω για ενέσιμο. **6.2 Ασυμβατότητες:** Εξαιρείται η συμβατότητα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που πρέπει να αναμειγνύονται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξης κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Bimzelx 160 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμεμένη σύριγγα: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°-8° C). Μη καταψύξετε. Φυλάσσεται την προγεωμεμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί από το φως. Η προγεωμεμένη σύριγγα μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25° C) για μία μοναδική ημερήσια διάρκεια 25 ημερών, προστατευμένη από το φως. Απου βγάλει το προϊόν από το ψυγείο και το φυλάξετε σε αυτές τις συνθήκες, απορρίψτε το μετά από 25 ημέρες ή έως την ημερομηνία λήξης που είναι τυπωμένη στον περιέκτη, όποιο από τα δύο επέλθει πρώτο. Εάν πεδίο για την ημερομηνία παρέχεται στο κουτί για να καταγραφεί η ημερομηνία αφαίρεσης του από το ψυγείο. Bimzelx 160 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°-8° C). Μη καταψύξετε. Φυλάσσεται την προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί από το φως. Η προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25° C) για μία μοναδική περίοδο μέγιστης διάρκειας 25 ημερών, προστατευμένη από το φως. Απου βγάλει το προϊόν από το ψυγείο και το φυλάξετε σε αυτές τις συνθήκες, απορρίψτε το μετά από 25 ημέρες ή έως την ημερομηνία λήξης που είναι τυπωμένη στον περιέκτη, όποιο από τα δύο επέλθει πρώτο. Εάν πεδίο για την ημερομηνία παρέχεται στο κουτί για να καταγραφεί η ημερομηνία αφαίρεσης του από το ψυγείο. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Bimzelx 160 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμεμένη σύριγγα: Μια προγεωμεμένη σύριγγα ενός mL (υαλί τύπου I) με ελαστικό πάωμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο, επικαλυμμένο με στρώση από φθοροπολυμερές, με βελόνα με αγκυρό στέλεχος διαμετρήματος 27 G και λεπτό τοίχωμα 1/2° και ακμικό κάλυμμα βελόνας από πολυπυρρόληνη, αναμειγνυόμενο σε διάθεση παθητικής ασφαλείας. Συσκευασία 1 προγεωμεμένης σύριγγας. Συσκευασία 2 προγεωμεμένων συριγγιών. Πολυσυσκευασία 3 (3 συσκευασίες των 1 τεμαχίου) προγεωμεμένων συριγγιών. Πολυσυσκευασία 4 (2 συσκευασίες των 2 τεμαχίων) προγεωμεμένων συριγγιών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Bimzelx 160 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας: Μια προγεωμεμένη συσκευή τύπου πένας ενός mL που περιέχει μια προγεωμεμένη σύριγγα (υαλί τύπου I) με ελαστικό πάωμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο, επικαλυμμένο με στρώση από φθοροπολυμερές, με βελόνα με αγκυρό στέλεχος διαμετρήματος 27 G και λεπτό τοίχωμα 1/2° και ακμικό κάλυμμα βελόνας από πολυπυρρόληνη. Συσκευασία 1 προγεωμεμένης συσκευής τύπου πένας. Συσκευασία 2 προγεωμεμένων συσκευών τύπου πένας. Πολυσυσκευασία 3 (3 συσκευασίες της 1 τεμαχίου) προγεωμεμένων συσκευών τύπου πένας. Πολυσυσκευασία 4 (2 συσκευασίες των 2 τεμαχίων) προγεωμεμένων συσκευών τύπου πένας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξης απορρίψεως ή άλλες χρήσεις:** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπολείμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. 7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Βέλγιο. Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Λιανική τιμή (Δ.Τ. 12/2023):** BIMZELX INJ.SOL. 160MG/ML 2 PF. PENS x1 ML: 2379,86 €. BIMZELX INJ.SOL. 160MG/ML 2 PF. SYRS x1 ML: 2379,86 €. **Τρόπος διάθεσης (απόφαση ΕΟΦ 48734/20-07-2023):** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό λόγω ανάγκης καθοδήγησης & επιβλέψεως των πρτών χορηγήσεων και παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της αγωγής.



Εν τω βάθει μυκητίαση – Παρουσίαση περιστατικού με οζίδια και πλάκες

Ιωάννα Λάκουρα, Βασίλειος Παπαρίζος, Βαρβάρα Βασάλου, Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ – Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Deep Mycosis – Case Presentation with nodules and plaques

Ioanna Lakoura, Vasilios Paparizos, Varvara Vasalou, Alexandros Stratigos

1st Department of Dermatology – Venereology, NKUA – Andreas Sygros Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εν τω βάθει μυκητίαση του δέρματος είναι μία σπάνια νοσολογική οντότητα με χαμηλή επίπτωση στους ανοσοεπαρκείς ενήλικες. Όμως οι υποδόριες και συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις είναι σχετικά συχνές στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή σε τροπικά κλίματα. Σημαντική είναι η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία των λοιμώξεων αυτών, καθώς μπορεί να ταλαιπωρούν τους ασθενείς για μεγάλο χρονικό διάστημα.¹

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Εν τω βάθει μυκητίαση, υποδόριες μυκητιασικές λοιμώξεις

ABSTRACT

Deep cutaneous mycosis is a rare pathological entity with a low incidence in immunocompetent adults. However subcutaneous and systemic fungal infections are relatively common in immunocompromised patients or in tropical climates. The early recognition and treatment of these infections is important, as they may cause serious problems to the patients for a long time.¹

KEYWORDS: Deep mycosis, subcutaneous fungal infecions

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μυκητιάσεις του δέρματος διακρίνονται σε επιπολής ή επιφανειακές, εν τω βάθει ή υποδόριες και συστηματικές. Οι επιπολής μυκητιάσεις του δέρματος και

των εξαρτημάτων του είναι επιφανειακές λοιμώξεις (προσβάλλουν την κερατίνη στιβάδα) και οφείλονται κυρίως σε δερματόφυτα, σε ζυμομύκητες του γένους *Candida* και σε λιπόφιλους ζυμομύκητες του γένους *Malassezia* (γνωστοί και ως *Pityrosporum*). Οι εν τω



βάθει μυκητιάσεις αφορούν βαθύτερες στιβάδες του δέρματος (το χόριο, τον υποδόριο ιστό, ακόμη και τα οστά). Οι βαθύτερες μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη σποροτρίχωση και τη χρωμοβλαστομύκωση. Οι συστηματικές μυκητιάσεις χωρίζονται σε 2 (δύο) επιμέρους κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει μυκητιάσεις που οφείλονται σε «αληθινά» παθογόνους μύκητες με κύριους εκπροσώπους την ιστοπλάσμωση, βλαστομύκωση, κοκκιδιοϊδομύκωση και παρακοκκιδιοϊδομύκωση. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει μυκητιάσεις που οφείλονται σε «ευκαιριακά» παθογόνους μύκητες και εκδηλώνονται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται η συστηματική καντιντίαση, η ασπεργίλωση και η κρυπτοκόκκωση.²

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Στο άρθρο αυτό παρουσιάζουμε μία περίπτωση εν τω βάθει μυκητίασης σε έναν ασθενή του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός», η οποία παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Πρόκειται για έναν άρρενα ασθενή 76 ετών, ο οποίος προσήλθε στα Ιατρεία του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» λόγω εμφάνισης εξανθήματος, αποτελούμενο από οζίδια, ερυθματολεπιδώδεις διηθημένες πλάκες καθώς και ολιγάριθμες εξελκώσεις με συνοδό απολέπιση, όπως φαίνεται στις Εικόνες 1-4. Η εντόπιση του εξανθήματος αφορούσε στα άνω άκρα και συγκεκριμένα σε δάκτυλα, παλάμες, αντιβράχια και αγκώνες καθώς και στα κάτω άκρα σε πέλματα και δάκτυλα. Το



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Οζίδια και διηθημένες πλάκες σε άκρες χείρες.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Οζίδια και διηθημένες πλάκες σε αριστερή άκρα χείρα.



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Ερυθροϊώδη οζίδια σε αγκώνα.



ΕΙΚΟΝΑ 4 | Οζίδια σε δείκτη.

εξάνθημα εμφανίστηκε προ τριμήνου και είχε πορεία βραδέως επεκτεινόμενη. Χαρακτηριστική ήταν η απουσία κνησμού. Ο ασθενής είχε εφαρμόσει στο εξάνθημα διάφορες τοπικές θεραπείες όλο το διάστημα αυτό, χωρίς όμως να παρατηρηθεί βελτίωση της κλινική του εικόνας.

Με βάση την εικόνα του εξανθήματος και κυρίως την παρουσία των οξιδίων η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο διάφορα κοκκιωματώδη νοσήματα, όπως φαίνεται παρακάτω:

- Φυματίωση
- Λέπρα
- Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια (Avium, Marginum κλπ)
- Λεϊσμανίαση
- Σαρκοείδωση
- Εν τω βάθει μυκητίαση
- Δακτυλιοειδές κοκκίωμα
- Συφιλιδικά κομμωμάτα

Προς διερεύνηση του εξανθήματος πραγματοποιήθηκε εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος περιελάμβανε γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο, δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) και Quantiferon, ο οποίος δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Ακολούθως διενεργήθηκαν ορολογικοί έλεγχοι για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα καθώς και ακτινογραφία θώρακος, χωρίς να διαπιστωθεί κάποια παθολογία που θα μπορούσε να συσχετιστεί με το παρόν εξάνθημα.

Επιπρόσθετα πραγματοποιήθηκε άμεση μικροσκόπηση μετά από λήψη υλικού (λέπια) από τις ύποπτες βλάβες (παλαμιαία επιφάνεια αριστερής άκρας χείρας) και κατεργασία με διάλυμα 10% ΚΟΗ. Το αποτέ-

λεσμα της εξέτασης δεν επιβεβαίωσε την παρουσία υφών μυκήτων στα ληφθέντα παρασκευάσματα.

Την απάντηση στην αιτιολογία του εξανθήματος έδωσε η ιστολογική εξέταση μετά από πραγματοποιηθείσα βιοψία από την αριστερή παλάμη. Σύμφωνα με την ιστολογική έκθεση παρατηρήθηκαν εκσεσημασμένες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και θέσεις αποστηματοποίησης στο ληφθέν παρασκεύασμα. Η διενεργηθείσα χρώση PAS ανέδειξε την ύπαρξη άφθονων κόκκων ενδοκυτταρίως καθώς και εξωκυτταρίως. Το συμπέρασμα της ιστολογικής έκθεσης κατέληγε στην παρουσία ιστολογικών ευρημάτων συμβατών προς την εν τω βάθει μυκητίαση.

Σχετικά με την καλλιέργεια για μύκητες από το ιστοικό τεμάχιο, δεν απομονώθηκε το είδος του μύκητα στο ληφθέν δείγμα. Ωστόσο παρατηρήθηκαν σπόρια με διπλό τοίχωμα, γεγονός που συνάδει με το αποτέλεσμα της ιστολογικής έκθεσης για εν τω βάθει μυκητίαση.

Ως θεραπεία χορηγήθηκε στον ασθενή συστηματική αντιμυκητιασική αγωγή με ταμπλέτες Τερμπιναφίνης (Terbinafine) 250mg σε δοσολογία 1 (μία) ταμπλέτα ημερησίως. Επιπλέον εφαρμόστηκε τοπική αντιμυκητιασική αγωγή με Κυκλοπιροξολαμίνη (Cyclopiroxolamine) 1 (μία) φορά την ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 6 μήνες. Επικουρικά διενεργήθηκε κρυοθεραπεία στις επίμονες βλάβες.

Το αποτέλεσμα μετά από τη χορηγηθείσα θεραπεία ήταν μία θεαματική βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς με σημαντική υποχώρηση των οξιδίων και των διηθημένων πλακών, πλήρη εξάλειψη της φλεγμονής και της απολέπισης και παρουσία ενός μόνο ήπιου ερυθρήματος στις περιοχές του εξανθήματος. Στις Εικόνες 5-6 αναδεικνύεται η σαφώς βελτιωμένη εικόνα του εξανθήματος μετά το πέρας της θεραπείας.



ΕΙΚΟΝΑ 5 | Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Υποχώρηση των οξιδίων και των διηθημένων πλακών.



ΕΙΚΟΝΑ 6 | Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Υποχώρηση των οξιδίων και των διηθημένων πλακών.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση της εν τω βάθει μυκητιάσης γίνεται συχνά με καθυστέρηση και πολλές φορές είναι δύσκολη η διαφορική της διάγνωση από άλλα νοσήματα, νεοπλασματικά και μη. Βάσει μελετών - που διεξήχθησαν κατά κύριο λόγο σε τροπικές περιοχές - προκύπτει ότι οι εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις εκδηλώνονται με μια πληθώρα κλινικών εικόνων και συμπτωμάτων και χαρακτηρίζονται από βραδεία ανάπτυξη. Διογκώσεις στην περιοχή του προσώπου και του μετωπιαίου κρανίου, ερυθηματώδεις πλάκες, ερυθηματώδη ή εξελκωμένα ή νεκρωτικά οζίδια, επίσταση και πόνος είναι μερικές από τις συχνότερες εκδηλώσεις.

Οι εν τω βάθει μυκητιάσεις εμφανίζονται κυρίως ως δερματικές βλάβες σε ανοσοεπαρκή άτομα και συχνά προκαλούν μια φλεγμονώδη απάντηση που χαρακτηρίζεται από σχηματισμό κοκκιώματος. Η διάγνωση στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να επιτευχθεί με ιστολογική εξέταση και διενέργεια χρώσης PAS με σκοπό τον εντοπισμό των εμπλεκόμενων μυκήτων. Η κλινική αναγνώριση και η επαρκής γνώση της παθολογίας αυ-

τών των μυκητιάσεων μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των ασθενών.^{3,4}

Άτυπη κλινική εικόνα μπορεί να εμφανίσουν οι εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Οι συνήθεις αιτίες ανοσοανεπάρκειας είναι οι παρακάτω:

- Λοίμωξη από το ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV)
- Συστηματική κακοήθεια
- Ουδετεροπενία
- Μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση
- Σακχαρώδη διαβήτης
- Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας με έναρξη στην ενήλικη ζωή
- Ακραίες ηλικιακές ομάδες (ηλικιωμένοι ασθενείς, νεογνά - βρέφη)

Στους ανωτέρω ασθενείς οι εν τω βάθει μυκητιάσεις σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα ποσοστά θνησιμότητας κυμαίνονται από 4% έως 10% σε εντοπισμένες λοιμώξεις και μπορεί να φτάσουν 83% έως 94% σε διάχυτη νόσο.⁴

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carrasco-Zuber JE, Navarrete-Dechent C, Bonifaz A, Fich F, Vial-Letelier V, Berroeta-Mauriziano D. Cutaneous Involvement in the Deep Mycoses: A Literature Review. Part I-Subcutaneous Mycoses. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Dec;107(10):806-815. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.05.017. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27374381
2. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, (2003). *Dermatology*, Spain, Mosby, Elsevier Limited
3. Samaila MO, Abdullahi K. Cutaneous manifestations of deep mycosis: an experience in a tropical pathology laboratory. *Indian J Dermatol.* 2011 May;56(3):282-6. doi: 10.4103/0019-5154.82481. PMID: 21772588; PMCID: PMC3132904
4. Gonzalez Santiago TM, Pritt B, Gibson LE, Comfere NI. Diagnosis of deep cutaneous fungal infections: correlation between skin tissue culture and histopathology. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2):293-301. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.042. Epub 2014 May 15. PMID: 24836547

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ι. Λάκουρα

Ειδ. Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας

Α' Παν/κή Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Α. Συγγρός»

email: ilakouramail@gmail.com



Γενικευμένο ερπητόμορφο εξάνθημα σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή με δυσμενή κατάληξη

Κανέλλα Καλαποθάκου¹, Αγγελική Μερεντίτη¹, Ευγενία Σταυροπούλου², Αγγελική Κωνσταντέλου², Νικόλαος Κατσούλας³, Πηνελόπη Κορκολοπούλου³, Δέσποινα Εξαδακτύλου³

¹Δερματολογικό τμήμα, Γ.Ν.Ν.Π «Άγιος Παντελεήμων» - Γ.Ν.Δ.Α «Αγία Βαρβάρα», Αθήνα

²Α' Παθολογική κλινική, Γ.Ν.Ν.Π «Άγιος Παντελεήμων» - Γ.Ν.Δ.Α «Αγία Βαρβάρα», Αθήνα

³Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αθήνα

Generalized herpetiform rash in an immunocompromised patient with an unfavorable outcome

Kanella Kalapothakou¹, Aggeliki Merentiti¹, Evgenia Stavropoulou², Aggeliki Konstantelou², Nikolaos Katsoulas³, Penelope Korkolopoulou³, Despina Exadaktylou³

¹Department of Dermatology, General Hospital "Agios Panteleimon" - General Hospital "Agia Varvara", Athens

²First Department of Internal Medicine, General Hospital "Agios Panteleimon" - General Hospital "Agia Varvara", Athens

³Laboratory of Pathological Anatomy, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens,

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται περιστατικό γενικευμένου ερπητόμορφου εξανθήματος σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή με δυσμενή κατάληξη. Το γενικευμένο ερπητόμορφο εξάνθημα προκαλείται τόσο από τον ιό του απλού έρπητα (Herpes Simplex Virus, HSV) όσο και από τον ιό της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (Varicella-Zoster Virus, VZV). Μεμονωμένα περιστατικά στη βιβλιογραφία αναφέρονται στη συλλοίμωση με VZV και HSV. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να εκδηλωθούν συστηματικές επιπλοκές, δυνητικά θανατηφόρες.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Γενικευμένο ερπητόμορφο εξάνθημα, ανοσοκατασταλμένος ασθενής, συστηματικές επιπλοκές.

ABSTRACT

We present a clinical case of generalized herpetiform rash in an immunocompromised patient with an unfavorable outcome. The generalized herpetiform rash is caused by both the Herpes Simplex Virus (HSV) and the Varicella-Zoster Virus (VZV). Isolated cases in the literature refer to co-infection with VZV and HSV. In immunocompromised patients, systemic complications, potentially fatal, may occur.

KEYWORDS: Generalized herpetiform rash, immunocompromised patient, systemic complications.

Σύγκρουση συμφεροντων: καμία

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άρρενος ασθενούς, 28 ετών, ο οποίος διακομίστηκε από ιδιωτικό θεραπευτήριο στο Τμήμα Επειγόντων (ΤΕΠ) του ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων» λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας τύπου Ι, εμέτων και γενικευμένου πολύμορφου εξανθήματος από τριμέρου.

Προ 1,5 μήνα αναφέρεται λοίμωξη από Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS Cov 2) και από 15 ημέρου λοίμωξη αναπνευστικού για την οποία έλαβε ενδοφλέβια κεφτριαξόνη, κατόπιν κεφουροξίμη και από του στόματος κορτικοειδή. Μετά από προσωρινή κλινική βελτίωση, ο ασθενής εμφάνισε αιφνίδια επιδείνωση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα και έκθυση γενικευμένου εξανθήματος.

Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρθηκε: τετραπληγία από 9 έτη λόγω τροχαίου ατυχήματος, κρίσεις επιληψίας υπό τριπλή αντιεπιληπτική αγωγή (λεβετιρακέταμη, βαλπροϊκό οξύ, λακοσαμίδη) και φαρμακευτική αλλεργία σε συπροφλοξασίνη, αμπικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ.

Λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας τύπου Ι, ο ασθενής αρχικά εξετάστηκε στα ΤΕΠ από τους παθολόγους. Κατά την δερματολογική κλινική εξέταση διαπιστώθηκε γενικευμένο πολύμορφο εξάνθημα αποτελούμενο από ερυθροϊείς κηλίδες, βλατίδες (τύπου ψηλαφητής πορφύρας), φυσαλίδες και διαβρώσεις. Οι αλλοιώσεις πρωτοεμφανίστηκαν στην περιγεννητική περιοχή, με σταδιακή επέκταση σε κοιλιακή χώρα, κορμό, άκρα, κεφαλή, στοματικό βλεννογόνο, οπισθοφάρυγγα και λάρυγγα (Εικόνες 1 & 2).

Στη διαφορική διάγνωση συμπεριλήφθησαν το γενικευμένο ερπητόμορφο εξάνθημα με συμμετοχή του αναπνευστικού, άλλο ιογενές εξάνθημα, φαρμακοεπαγόμενη αγγειΐτιδα (από κεφαλοσπορίνες) και πορφυρικό εξάνθημα στα πλαίσια μικροβιαμίας.

Εκ του εργαστηριακού ελέγχου παρατηρήθηκε οξεία ηπατική ανεπάρκεια (SGOT:2480 IU/L, SGPT: 1727 IU/L), λευκοκυττάρωση (WBC: ↑ 33.250/μL), θρομβοπενία (PLTs: ↓ 72 K/μL), παράταση χρόνων πήξης (INR: ↑ 1,87) και ήπια αύξηση C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP: ↑ 45mg/L).

Διενεργήθηκε ολοσωματική αξονική τομογραφία, όπου διαπιστώθηκαν εκτεταμένες πυκνώσεις και κυ-



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Γενικευμένο πολύμορφο εξάνθημα κορμού



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Διαβρώσεις, φυσαλίδες, ερυθροϊώδεις κηλίδες περιγεννητικής περιοχής.

ψελιδικά στοιχεία πνευμόνων αμφοτερόπλευρα, εικόνα συμβατή με πνευμονία.

Λόγω της βαρύτητας της κατάστασής του, ο ασθενής τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Εν συνεχεία, έγινε έναρξη ενδοφλέβιας εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής με μεροπενέμη και λινεζολίδη. Λόγω ισχυρής κλινικής υποψίας ερπητόμορφου εξανθήματος σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή με νεοδιαγνωσθείσα πνευμονία παρά τη χορήγηση πολυήμερης αντιβιοτικής αγωγής, κατόπιν δικής μας σύστασης, έγινε έναρξη ενδοφλέβιας ακικλοβίρης.

Ακολούθησε βιοψία δέρματος από πρόσφατη βλάβη, ιστολογική εξέταση και άμεσος ανοσοφθορισμός.

Μοριακή εξέταση (Polymerase chain reaction, PCR) περιφερικού αίματος για HSV, VZV δεν πραγματοποιήθηκε καθώς ο ασθενής απεβίωσε εντός 24 ωρών. Οι αιμοκαλλιέργειες και καλλιέργειες βρογχικών εκπύσεων ήταν αρνητικές για βακτηριακή λοίμωξη.

Η έκθεση της ιστολοπαθολογικής εξέτασης κατέδειξε επιδερμίδα και τριχοθυλάκια με διαταραχή αρχιτεκτονικής, έντονη σπογγίωση και κατα θέσεις ακανθόλυση, άτυπα ακανθολυτικά κύτταρα με ευμεγέθεις πυρήνες και πυρηνικά έγκλειστα. Θηλώδες χόριο με συμπεφορημένους αγγειακούς χώρους και εξαγγείωση ερυθρών. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός ήταν αρνητικός για IgG, IgM, IgA, κλάσμα συμπληρώματος C3 και ινωδογόνο. Συμπερασματικά η ιστολογική εικόνα ήταν συμβατή με ερπητόμορφο εξάνθημα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το γενικευμένο ερπητόμορφο εξάνθημα προκαλείται τόσο από τον ιό της ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα (VZV) με τη μορφή του διάσπαρτου έρπητα ζωστήρα όσο και από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) με τη μορφή του γενικευμένου απλού έρπη. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές συλλοίμωξης με VZV και HSV.

Ο διάσπαρτος έρπητας ζωστήρας^{1,3} ορίζεται ως περισσότερες από 20 βλάβες εκτός του προσβεβλημένου δερμοτομίου (1 εβδομάδα μετά την έναρξη της προσβολής). Προκαλεί ταχέως εξελισσόμενη συστηματική προσβολή (πνευμονία, ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα). Ένα ποσοστό 15-30% αφορά σε ασθενείς με μειωμένη κυτταρική ανοσία²/ανοσοεπάρκεια (μεταμοσχευμένοι ασθενείς, υπό χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, χρόνια λήψη κορτικοειδών)², ενώ μόλις το 2% αφορά σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Οι δερματικές βλάβες δεν προσομοιάζουν με του κλασικού φυσαλιδώδους έρπητα ζωστήρα αλλά πρόκειται για αιμορραγικές/νεκρωτικές βλάβες.

Ο γενικευμένος απλός έρπης^{4,5} συναντάται συχνότερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Πρόκειται για γενικευμένο εξάνθημα αποτελούμενο από φυσαλίδες, φλυκταινίδια και διαβρώσεις. Συστηματική συμμετοχή μπορεί να υπάρχει, με ή χωρίς, την παρουσία δερματικών βλαβών.

Η εργαστηριακή τεκμηρίωση⁶ του διάσπαρτου έρπητα ζωστήρα και του γενικευμένου απλού έρπη γίνεται: μέσω ανίχνευσης DNA ιού με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), με άμεση αναζήτηση αντιγόνου ιού με τη μέθοδο άμεσου ανοσοφθορισμού (Direct Fluorescent Antigen Test, DFA) και με κυτταροκαλλιέργειες.

Αν και είναι σπάνια η συλλοίμωξη και από τα δύο στελέχη HSV & VZV, ωστόσο υπάρχουν σχετικές μεμονωμένες αναφορές περιστατικών στη βιβλιογραφία.

Η πρώτη περίπτωση συλλοίμωξης⁷ HSV1/VZV με επιβεβαίωση αμφότερων σε δέρμα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό αφορά σε θήλυ 80 ετών με σπληνεκτομή λόγω ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας και ιστορικό πρωτολοίμωξης VZV σε παιδική ηλικία.

Η δεύτερη περίπτωση⁸ αφορά σε 64χρονο άνδρα μετά από χειρουργείο για ενδοκράνια αιμορραγία (λόγω ιστορικού αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας).

Η τελευταία περίπτωση αφορά σε θήλυ 54 ετών, η οποία ελάμβανε θαλιδομίδη, με υποτροπή πολλαπλούν μυελώματος (5 έτη μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών).

Δύο εβδομάδες μετά τη νοσηλεία του ασθενή μας, η θεράπουσα ιατρός παθολόγος προσήλθε για εμφάνιση γενικευμένου εξανθήματος. Πρόκειται για θήλυ 30 ετών, ανοσοεπαρκή, με ατομικό και φαρμακευτικό ιστορικό ελεύθερο. Η ασθενής ανέφερε εμπύρετο συνδρομή από 24 ώρου, με μυαλγίες και συνοδή έκχυση πολύμορφου, κνησμώνους εξανθήματος αποτελούμενο από ερυθρές βλατίδες και φυσαλίδες με αρχική εντόπιση σε τριχωτό κεφαλής, πρόσωπο και σταδιακή επέκταση σε κορμό. Δεν έχει εμβολιαστεί και δεν έχει νοσήσει από ανεμευλογιά.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω δεδομένα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι ο δικός μας ασθενής νόσησε από το στέλεχος ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα (VZV).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Εν κατακλείδι, η περίπτωση αναφέρεται για να τονιστεί ότι η αναγνώριση των δερματικών και συστηματικών εκδηλώσεων γενικευμένης λοίμωξης από ερπητοϊούς αποτελεί διαγνωστική πρόκληση και είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική θεραπεία των επιπλοκών.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lewis DJ, Schlichte MJ, Dao H Jr. Atypical disseminated herpes zoster: management guidelines in immunocompromised patients. *Cutis*. 2017 Nov;100(5):321; 324; 330.
2. Drone E, Ganti L. A case of disseminated zoster in an immunocompetent patient. *Cureus*. 2019;11(12):e6286. doi: 10.7759/cureus.6286
3. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster - typical and atypical presentations. *Postgrad Med*. 2017 Aug;129(6):567-571.
4. Nahmias AJ. Disseminated herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med*. 1970 Mar 19;282(12):684-5.
5. Kim M, Jalal A, Rubio-Gomez H, Bromberg R. A case report of severe systemic herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection with multi-organ involvement after a course of oral corticosteroid treatment. *BMC Infect Dis*. 2022 Nov 5;22(1):817.
6. Ehrenstein B. Diagnostik, Therapie und Prophylaxe des Herpes zoster [Diagnosis, treatment and prophylaxis of herpes zoster]. *Z Rheumatol*. 2020 Dec;79(10):1009-1017.
7. Bergqvist C et al. Disseminated herpes simplex virus and varicella zoster virus co-infection in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Infect Public Health*. 2019 May-Jun;12(3):438-441.
8. Lim ZV, Tey H. Disseminated herpes simplex virus and varicella zoster virus co-infection in an immunocompetent patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(2):212-214.
9. Curley MJ, Hussein SA, Hassoun PM. Disseminated herpes simplex virus and varicella zoster virus coinfection in a patient taking thalidomide for relapsed multiple myeloma. *J Clin Microbiol*. 2002 Jun; 40(6):2302-4.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Κανέλλα Καλαποθάκου

email: nellikalapo@yahoo.gr



Παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση με αρθρική συμμετοχή (σύνδρομο SAPHO/Sonozaki) και παράδοξη αντίδραση σε anti-IL 17A

Ιωάννα Γκιαουράκη¹, Δημήτριος Μυλωνάκης¹, Μαρία-Πωλίνα Κωνσταντίνου¹, Sabine-Elke Kruger-Krasagakis¹, Δημήτριος Χουστουλάκης¹, Ελένη Λαγουδάκη², Κωνσταντίνος Κρασαγάκης¹

¹Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Palmoplantar pustulosis with articular involvement (SAPHO/Sonozaki syndrome) and paradoxical reaction to anti-IL 17A

Ioanna Gkiaouraki¹, Dimitrios Mylonakis¹, Sabine-Elke Kruger-Krasagakis¹, Dimitrios Houstoulakis¹, Maria-Polina Konstantinou¹, Eleni Lagoudaki², Konstantinos Krasagakis¹

¹Dermatology Clinic, University Hospital of Heraklion

²Pathology Laboratory, University Hospital of Heraklion

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο παρόν περιστατικό αναλύεται η κλινική πορεία ασθενούς, 43 ετών, η οποία προ δεκαμήνου διεγνώσθη αρχικά ως ψωριασική αρθρίτιδα επί εικόνας φλυκταινώδους ψωρίασης παλαμών-πελμάτων και αρθρικής συμμετοχής, και έλαβε μεθοτρεξάτη. Στη συνέχεια, δύο εβδομάδες μετά την αλλαγή σε σεκουκινουμάμπη (anti-IL17A) παρουσίασε διάσπαρτο φλυκταινώδες ψωριασιόμορφο δερματικό εξάνθημα, για το οποίο εισήχθη στη Δερματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Κατόπιν παρακλινικού ελέγχου, η ασθενής διεγνώσθη ως σύνδρομο SAPHO /Sonozaki, με την πρόσφατη επιδείνωση της κλινικής εικόνας της ασθενούς να αποδίδεται σε παράδοξη αντίδραση σε anti-IL17A. Το σύνδρομο SAPHO περιλαμβάνει ποικίλες ουδετεροφιλικού τύπου εκδηλώσεις στο δέρμα συνδυαστικά με οστεο-αρθρικές εκδηλώσεις, ενώ το σύνδρομο Sonozaki θεωρείται από πολλούς υπότυπος του συνδρόμου SAPHO -με τις ουδετεροφιλικές εκδηλώσεις στο δέρμα να περιορίζονται στην παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση - από άλλους δε διακριτή οντότητα. Θεραπευτικά, με τη διακοπή της σεκουκινουμάμπης και την έναρξη μεθοτρεξάτης παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση της κλινικής εικόνας του εξανθήματος. Το παρόν άρθρο παρουσιάζεται για να συζητηθεί η σχέση της παλαμοπελματιαίας φλυκταίνωσης με εξωδερματικά σύνδρομα.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Φλυκταινώδες ψωριασιόμορφο εξάνθημα, φλυκταινώδης ψωρίαση, φλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων, ψωριασική αρθρίτιδα, σύνδρομο SAPHO, σύνδρομο Sonozaki, ψωριασιόμορφη παράδοξη φαρμακευτική αντίδραση, σεκουκινουμάμπη.



ABSTRACT

In this case report, we present the clinical case of a 43-year-old patient, who was diagnosed ten months ago with psoriatic arthritis due to palmoplantar pustulosis and articular involvement and received methotrexate. Following a treatment change to secukinumab (anti-IL17A), the patient developed two weeks later a generalized psoriasiform rash, for which she was admitted to the Dermatology Department of Heraklion University Hospital. Based on the paraclinical examination, the patient was diagnosed as having SAPHO/Sonozaki syndrome, and the recent clinical worsening was attributed to a paradoxical reaction to the anti-IL17A treatment. SAPHO syndrome includes various neutrophilic skin manifestations in combination with osteo-articular manifestations, while Sonozaki syndrome is considered by many to be a subtype of SAPHO syndrome, with the neutrophilic skin manifestations to be limited in palmoplantar pustulosis, while by others it is considered as a distinct entity. Therapeutically, with the discontinuation of secukinumab and initiation of methotrexate, a clear improvement of the rash was observed. This article aims to discuss the relationship of palmoplantar pustulosis with extra-dermal syndromes.

KEYWORDS: Pustular psoriatic rash, pustular psoriasis, palmoplantar pustulosis, psoriatic arthritis, SAPHO syndrome, Sonozaki syndrome, psoriasiform paradoxal drug reaction, secukinumab

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία άσηπτων φλυκταίνων και ερυθηματωδών υπερκερατωσικών βλαβών στις παλάμες και τα πόδια, εμφανίζοντας συχνά επώδυνες αιμορραγούσες διαβρώσεις¹. Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλλει από 0,05 έως 0,12% και εμφανίζεται συχνότερα σε θήλεα άτομα, ηλικίας 50 έως 69 ετών². Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως κάπνισμα, άγχος, εστιακές λοιμώξεις, αλλεργίες σε μέταλλα κ.ά. έχουν ενοχοποιηθεί για την έναρξη και επιδείνωση της νόσου. Η γενετική προδιάθεση φαίνεται επίσης να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο³. Πρόσφατα, το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Εμπειρογνομόνων για τη σπάνια και σοβαρή ψωρίαση (ERASPEN) κατέταξε την φλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων, ως μια παραλλαγή φλυκταίνωδους ψωρίασης, με ή χωρίς συνυπάρχουσα κοινή κατά πλάκας ψωρίαση, διαχωρίζοντας τις δύο νοσολογικές οντότητες⁴. Η ψωριασική ονυχία συνυπάρχει στο 30-76% των ασθενών με φλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων⁵, ενώ η ψωριασική αρθρίτιδα στο 8,6-26% των ασθενών¹. Το σύνδρομο SAPHO (αρθρίτιδα, ακμή, φλυκταίνωση, υπερόστωση, οστεΐτις) ή το σ. Sonozaki (φλυκταίνωδης αρθρο-οστεΐτις) που ορισμένοι θεωρούν ως ειδική μορφή του συνδρόμου SAPHO, ενώ άλλοι ως διακριτή οντότητα, θεωρούνται διαταραχές σχετιζόμενες με ακροφλυκταίνωση.

Επίσης, έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία περιστατικά ακροφλυκταίνωσης ως παράδοση αντίδραση σε ασθενείς υπό anti-TNFα θεραπεία και σπανιότερα υπό anti-IL17A⁶⁻⁸.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση θήλεως ασθενούς, 43 ετών, η οποία νοσηλεύτηκε στη Δερματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου προς διερεύνηση φλυκταίνωδους ψωριασιόμορφου εξανθήματος, με εντόπιση σε ράχη και κάτω άκρα. Η ασθενής ανέφερε από δεκαμήνου ακροφλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων και από επταμήνου αρθραλγίες με εντόπιση στην αριστερή ακρωμιοκλειδική και στην αριστερή πρώτη στερνοπλευρική άρθρωση που διεγνώσθησαν σε ρευματολόγο ως ψωρίαση με ψωριασική αρθρίτιδα. Η ασθενής αρχικά είχε τεθεί υπό κορτικοστεροειδή, με ήπια βελτίωση και στη συνέχεια η αγωγή τροποποιήθηκε σε μεθοτρεξάτη με σημαντική βελτίωση. Έπειτα από δύο μήνες θεραπείας και κατόπιν δικής της επιθυμίας έγινε αλλαγή σε σεκουκινουμάμπη (anti-IL17A), ενώ λόγω θετικού Quantiferon έλαβε ισονιαζίδη στα πλαίσια χημειοπροφύλαξης. Η ασθενής, δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της σεκουκινουμάμπης εμφάνισε διάσπαρτο ψωριασιόμορφο εξάνθημα κατά τόπους με φλυκταίνωδες, με εντόπιση σε ράχη,



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Φλυκταινώδεις ψωριασιόμορφες βλάβες μηρών, θυλακικής κατανομής με κατά τόπους εφελκιδopoποίηση.



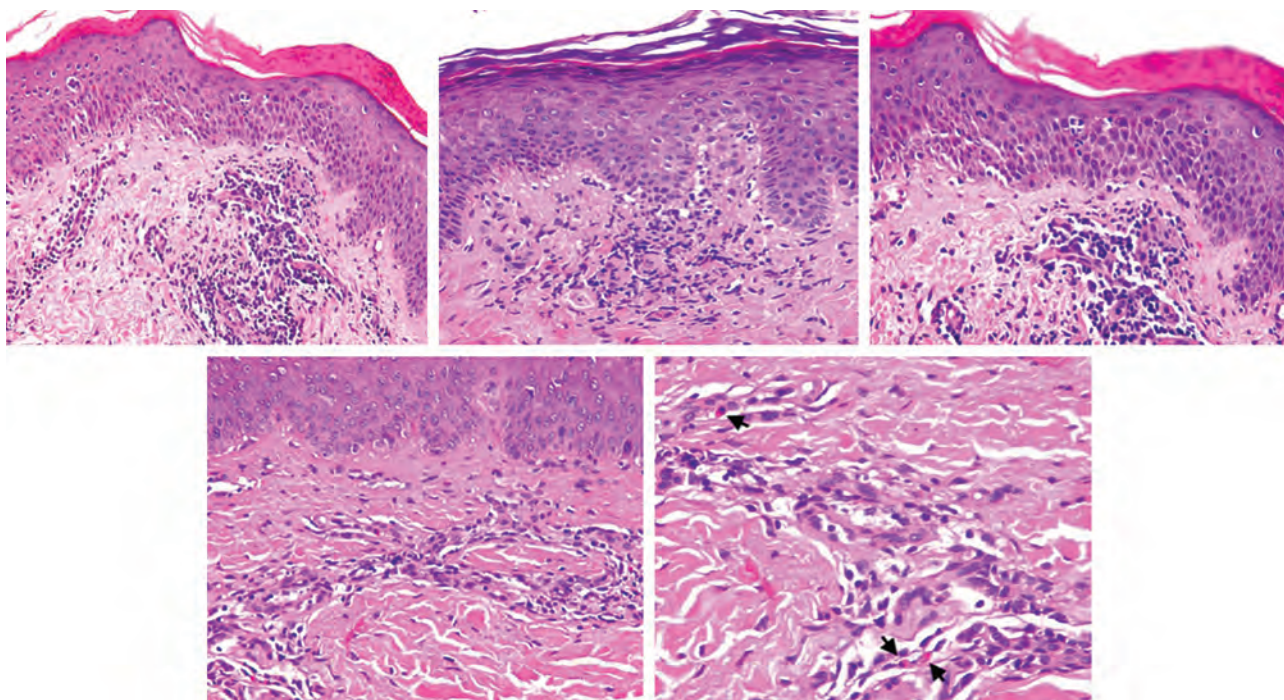
ΕΙΚΟΝΑ 2 | Μικροφλυκταινώδες εξάνθημα πελμάτων σε ερυθματώδη βάση, με συνοδό απολέπιση.

μηρούς και γλουτούς (Εικόνα 1), χωρίς βλάβες σε βλεννογόνους και τριχωτό κεφαλής και εισήχθη στη Δερματολογική κλινική ΠΑΓΝΗ προς διερεύνηση. Κατά την εισαγωγή της διαπιστώθηκε και η γνωστή ακροφλυκταινώση με μικροφλυκταινώδες εξάνθημα παλαμών-πελμάτων σε ερυθματώδη βάση, με συνοδό απολέπιση (Εικόνα 2).

Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψαν αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, ειδικότερα αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ: 64 mm/1h), ήπια αύξηση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP: 2,3mg/dl) και ορθόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία (Hct:35,5%), χωρίς λοιπά αξιόλογα ευρήματα. Έλαβε χώρα εξειδικευμένος

εργαστηριακός έλεγχος με τεστ δοκιμής μετασχηματισμού λεμφοκυττάρων (LTT) για πιθανή αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας τύπου IV σε ισονιαζίδη που ανευρέθη αρνητικός.

Πραγματοποιήθηκε απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία αυχενικής-θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης και ιερολαγονίων αρθρώσεων που ανέδειξε ενεργές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις με ανομοιογενές οίδημα και διάβρωση στη λαβή του στέρνου στο επίπεδο της αριστερής πρώτης στερνοπλευρικής άρθρωσης, συμβατές με φλεγμονώδη αρθρίτιδα/οστεΐτιδα. Η ιστολογική εξέταση που ελήφθη από τις πρόσφατα εμφανισθείσες βλάβες ανέδειξε ευ-



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Ιστολογική εξέταση δερματικής αλλοίωσης γλουτού. Η επιδερμίδα εμφανίζει ήπια υπερκεράτωση, λίγες θέσεις παρακεράτωσης, με ήπια ανομοιόμορφη ακάνθωση, ήπια σπογγίωση και σπάνιες εστίες υδρωπικής εκφύλισης ακανθοκυττάρων της βασικής στοιβάδας. Το θηλώδες και το ανώτερο δικτυωτό χόριο παρουσιάζουν ήπιες περιαγγειακές φλεγμονώδεις διηθήσεις χρονίου τύπου, που αποτελούνται κυρίως από μικρά T (CD3+, >CD8+) λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα και εστιακά σπάνια ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα (βέλος). Στο δικτυωτό χόριο παρατηρείται ίνωση με παρουσία πεπαχυσμένων ινών κολλαγόνου και ήπιο οίδημα.

ρήματα που ερμηνεύονται στα πλαίσια φαρμακοεπαγόμενης δερματικής αντίδρασης -εν προκειμένω λόγω λήψης σεκουκινουμάμπης - με ήπια σπογγιώτική δερματίτιδα και δερματίτιδα της χοριοεπιδερμидικής συμβολής (Εικόνα 3). Με βάση τον ανωτέρω παρακλινικό έλεγχο, σε συνδυασμό με τα κλινικά δεδομένα, ετέθη η διάγνωση συνδρόμου SAPHO, που επεπλάκη με την εμφάνιση μιας παράδοξης αντίδρασης σε anti-IL17A.

Στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης διέκοπη η σεκουκινουμάμπη, καθώς θεωρήθηκε αίτιο της γενικευμένης ψωριασιόμορφης αντίδρασης. Χορηγήθηκε στην ασθενή p.o. πρεδνιζολόνη 10mg για δύο εβδομάδες και έπειτα 5mg για δύο εβδομάδες για έλεγχο της οξείας κατάστασης, και επανεισήχθη στη μεθοτρεξάτη υποδορίως σε δόση 15mg άπαξ εβδομαδιαίως, με σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο περιστατικό που παρουσιάζουμε, εδόθη έμφαση στο κλινικό ιστορικό και τα συνοδά εξωδερματικά συμπτώματα και στηριζόμενοι στον συνδυασμό της φλυ-

κταίνωσης παλαμών-πελμάτων και των οστεο-αρθρικών εκδηλώσεων ετέθη η διάγνωση του συνδρόμου SAPHO/Sonozaki. Ο διαχωρισμός μεταξύ συνδρόμου SAPHO και Sonozaki είναι αμφιλεγόμενος. Το σύνδρομο SAPHO περιλαμβάνει ως όρος «ομπρέλα» ποικίλες δερματικές ουδετεροφιλικής φύσης εκδηλώσεις συνδυαστικά με οστεο-αρθρικές βλάβες. Στο σύνδρομο Sonozaki -που θεωρείται από πολλούς ως ειδικός τύπος του συνδρόμου SAPHO- η ουδετεροφιλική αντίδραση στο δέρμα περιορίζεται σε αυτή της παλαμο-πελματιαίας φλυκταίνωσης. Άλλοι υποστηρίζουν επί τη βάσει κυρίως διακριτών ακτινολογικών ευρημάτων, την άποψη ότι το σ. Sonozaki αποτελεί ξεχωριστή αυτοτελή οντότητα. Κλινικά, λόγω της απουσίας υπερόσωσης και με βάση την εντόπιση και το είδος των δερματικών εκδηλώσεων, το σύνδρομο Sonozaki περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια την εικόνα της συγκεκριμένης ασθενούς.

Αμφότερα πρόκειται για σπάνια σύνδρομα. Η διάγνωση του συνδρόμου SAPHO γίνεται κατά βάση κλινικά από διαγνωστικά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (Πίνακας 1) και τεκμηριώνεται με απεικονιστικό έλεγχο, από τη χαρακτηριστική εντόπιση σε λαβή στέρ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Διαγνωστικά κριτήρια προτεινόμενα από Kahn για τη διάγνωση του συνδρόμου SAPHO, τροποποιημένα το 2003 (American College of Rheumatology 67th Annual scientific Meeting, October 2013)

Ένταξης

- Συμμετοχή οστού-άρθρωσης που σχετίζεται με παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση και κατά πλάκας ψωρίαση
- Συμμετοχή οστού-άρθρωσης που σχετίζεται με σοβαρή ακμή
- Μεμονωμένη άσηπτη υπερόστωση/οστεΐτις
- Χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα
- Συμμετοχή οστού-άρθρωσης σχετιζόμενη με χρόνια εντεροπάθεια

Αποκλεισμού

- Λοιμώδης οστεΐτις
- Οστικός όγκος
- Μη φλεγμονώδεις πυκνωτικές βλάβες οστών

νου, στερνοπλευρική χώρα, αξονικό σκελετό⁹⁻¹¹. Πρωτίστως, απαιτείται ο αποκλεισμός άλλων αιτιών, όπως λοιμώξεων, κακοηθειών και χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Το σύνδρομο SAPHO αποτελεί μια αυτοφλεγμονώδη διαταραχή, που απαντάται συχνότερα σε θήλεα άτομα νεαρής-μέσης ηλικίας. Αν και έχει παρατηρηθεί οικογενειακή προδιάθεση, δεν τεκμηριώνεται HLA συσχέτιση¹². Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες και χρόνιες οστεοαρθρικές, δερματικές και συστηματικές εκδηλώσεις⁹. Στις δερματικές εκδηλώσεις παρατηρείται κατά 25% ακμοειδές εξάνθημα, κυρίως σε πρόσωπο, θώρακα, ράχη, φλυκταίνωση συχνότερα παλαμών-πελμάτων (60%), καθώς και φλυκταίνωδης ψωρίαση. Σπανιότερα έχουν καταγραφεί σύνδρομο Sweet, διαφυτητική ιδρωταδενίτιδα, γαγγραινώδεις πυόδερμα^{9,13}. Όσον αφορά τις οστεοαρθρικές εκδηλώσεις, συχνότερα εμφανίζεται πολυεστιακή και ασύμμετρη εντόπιση και σε αυτές περιλαμβάνονται η οστεΐτιδα, η υπερόστωση (ενδοοστική ή περιοστική, συχνά με συνύπαρξη οστεολυτικών βλαβών), η προσβολή του πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος (75% -στερνοκλειδική/στερνοπλευρική άρθρωση, ένωση λαβής-σώματος στέρνου, πλευροκλειδικός σύνδεσμος), ή αξονικού σκελετού (50%- θωρακική μοίρα σπονδυλικής στήλης, ιερολαγονίτιδα, ενθεσίτιδα), καθώς και προσβολή μεγάλων αρθρώσεων (<30%), ιδίως κάτω άκρων, με οίδημα μαλακών μορίων^{13,14}. Η διάγνωση τίθεται με τα

κριτήρια Kahn (Πίνακας 1) και με συμβατή απεικόνιση: ακτινογραφία, μαγνητική τομογραφία κατά τα αρχικά στάδια, ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών, CT, FDG-PET/CT^{15,16}.

Το σύνδρομο Sonozaki ή φλυκταίνωδης αρθροοστεΐτις, είναι μια σχετικά σπάνια διαταραχή που εμφανίζεται σε περίπου 10-30% των ασθενών με παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση^{10,11}, με συχνή προσβολή στερνοκλειδικής άρθρωσης, σπονδυλικής στήλης, ιερολαγονίων αρθρώσεων¹⁷. Συχνά εμφανίζονται ατελείς μορφές και ο φαινότυπος συμπληρώνεται σε δεύτερο χρόνο, καθυστερώντας τη διάγνωση.

Για τη θεραπεία των παραπάνω σπάνιων συνδρόμων χορηγούνται ως πρώτης γραμμής τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα κορτικοστεροειδή, τα ρετινοειδή για την ακροφλυκταίνωση ή οι τετρακυκλίνες για τη σοβαρή ακμή και επί αντοχής μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, κολχικίνη, και anti-TNFa^{10,18,19}. Η ασθενής μας με την διακοπή της σεκουκινουμάμπης και την έναρξη βραχείας σχήματος κορτιζονοθεραπείας για ένα μήνα συνδυαστικά με μεθοτρεξάτη παρουσίασε σημαντική βελτίωση και έκτοτε παρακολουθείται περιοδικά στο τακτικό δερματολογικό ιατρείο.

Οι παράδοξες ψωριασιόμορφες αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογική θεραπεία παρατηρούνται συχνότερα στους anti-TNFa παράγοντες, με το 50% εξ αυτών να έχει καταγραφεί υπό Infliximab, ενώ υπάρχει βιβλιογραφική αναφορά λίγων περιστατικών υπό anti-IL17 θεραπεία. Στο 65% των περιπτώσεων εμφανίζονται εντός του πρώτου έτους θεραπείας και αφορούν είτε σε επιδείνωση προυπάρχουσας ψωρίασης ή σε νεοεμφανισθείσα ψωρίαση, με το 56% των περιπτώσεων να εμφανίζουν φλυκταίνωδη ψωρίαση παλαμών-πελμάτων, το 50% κατά πλάκας ψωρίαση και το 12% σταγονοειδή ψωρίαση. Η πρόγνωση είναι καλή, ενώ η οριστική αποδρομή των βλαβών επέρχεται με τη διακοπή του βιολογικού παράγοντα (47,7%)²⁰.

Συμπερασματικά, ο δερματολόγος οφείλει να προσεγγίζει τον ασθενή ολιστικά και εκτός από την αξιολόγηση του δέρματος να εξετάζει ενδελεχώς και τα υπόλοιπα συστήματα, ώστε να είναι σε θέση να εντοπίσει εξωδερματικές εκδηλώσεις που συνδυαστικά θα εμπλουτίσουν την διαγνωστική του σκέψη και θα θέσουν την υπόνοια πιο σπάνιων νοσολογικών οντοτήτων και συνδρόμων.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brunasso AMG, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol*. 2013; 168(6):1243-1251. doi:10.1111/bjd.12223
2. Brunasso AMG, Massone C. Recent advances in palmoplantar pustulosis. *Fac Rev*. 2021;10:62. doi:10.12703/r/10-62
3. Mössner R, Wilsmann-Theis D, Oji V, et al. The genetic basis for most patients with pustular skin disease remains elusive. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):740-748. doi:10.1111/bjd.15867
4. Navarini A a., Burden A d., Capon F, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1792-1799. doi:10.1111/jdv.14386
5. Kim M, Yang S, Kim BR, Youn SW. Nail involvement features in palmoplantar pustulosis. *J Dermatol*. 2021;48(3):360-365. doi:10.1111/1346-8138.15716
6. Dogra S, Bishnoi A, Narang T, Handa S. Secukinumab-induced paradoxical pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(1):72-73. doi:10.1111/ced.13731
7. Kremenevski I, Sander O, Sticherling M, Raithel M, LastName FM. Paradoxical Reactions to Biologicals in Chronic Inflammatory Systemic Diseases. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2022;119(6):88-95. doi:10. 3238/ arztebl.m2022.0067
8. Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Curr Probl Dermatol*. 2018;53:49-63. doi:10.1159/000479475
9. Hussain A, Gondal M, Abdallah N, Yousuf H, Iqbal M. Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis (SAPHO): An Interesting Clinical Syndrome. *Cureus*. 2020; 12(9):e10184. doi:10.7759/cureus.10184
10. Nagel T, Eger G, Kalden JR, Manger B. [Arthroostitis pustulosa, spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica, SAPHO syndrome: clinical experiences and review of the literature]. *Z Rheumatol*. 1993; 52(6):390-397.
11. Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis*. 1981; 40(6):547-553. doi:10.1136/ard.40.6.547
12. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29(3):159-171. doi:10.1016/s0049-0172(99)80027-4
13. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol*. 1988; 6(2):109-112.
14. Dihlmann W, Dihlmann SW. Acquired hyperostosis syndrome: spectrum of manifestations at the sternocostoclavicular region. Radiologic evaluation of 34 cases. *Clin Rheumatol*. 1991;10(3):250-263. doi:10.1007/BF02208686
15. Sallés M, Olivé A, Perez-Andres R, et al. The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(2):245-249. doi:10.1007/s10067-010-1560-x
16. Colina M, Govoni M, Orzincolo C, Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):813-821. doi:10.1002/art.24540
17. Brzezińska-Wcisło L, Bergler-Czop B, Lis-Święty A. Sonozaki syndrome: case report and review of literature. *Rheumatol Int*. 2012; 32(2):473-477. doi:10.1007/s00296-009-1335-3
18. Witt M, Meier J, Hammitzsch A, Proft F, Schulze-Koops H, Grunke M. Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany: results from a nationwide patient survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):745-750. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.10.010
19. Cianci F, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):2151-2158. doi:10.1007/s10067-017-3751-1
20. Munera-Campos M, Ballesca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2018; 109(9):791-800. doi:10.1016/j.ad.2018.04.003

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ιωάννα Γκισουράκη

Δερματολογική Κλινική

Παν/μιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

email: ioannagkia1992@hotmail.gr

Προσεχή δερματολογικά συνέδρια

- **ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ**
1 - 2 Μαρτίου 2024 Ξενοδοχείο Royal Olympic Αθήνα
- **AAD ANNUAL MEETING**
8 - 12 Μαρτίου 2024 San Diego California
www.aad.org/member/meetings-education/am24-20th
- **EADO CONGRESS**
4 - 6 Απριλίου 2024 Congress Center Versailles Palais des Congrès Paris, France
www.eado2024.com
- **ΙΔΡΩΤΑΔΕΝΙΤΙΔΑ ΝΕΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ, ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ**
30 Μαρτίου 2024, Αμφιθέατρο Νοσ. Α. Συγγρός
www.era.gr
- **19ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**
18 - 21 Απριλίου 2024, Ξενοδοχείο Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη
www.edae.gr
- **19th EADV SYMPOSIUM**
16 - 18 Μαΐου 2024 St Julian's PTM, Malta
www.eadv.org/events/calendar
- **3η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ innovation@Asygros ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ, ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ & ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ - ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑ**
23 - 25 Μαΐου 2024 Μέγαρο Μουσικής Αθηνών (Αίθουσα ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ)
www.innovationasygros.gr
- **9th MEDITERRANEAN CONGRESS OF PHLEBOLOGY**
7 - 9 Ιουνίου 2024 Elite city Resort, Καλαμάτα
www.concopco.com/events
- **IFPA CONFERENCE 7th WORLD PSORIASIS & PSORIATIC ARTHRITIS CONFERENCE**
27 - 29 Ιουνίου 2024 Stockholm, Sweden
www.ifpa-pso.com
- **AAD INNOVATION ACADEMY MEETING 2024**
1 - 4 Αυγούστου 2024 Seattle Washington USA
www.aad.org/member/meetings-events-locations

- **7ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ**
12 - 15 Σεπτεμβρίου 2024 Ξενοδοχείο Πορταριά Πήλιο
www.free-spirit.gr/el/7o-panellinio-synedrio-dermatikes-pathiseis-parelthon-paron-mellonp726.html

- **33rd EADV CONGRESS**
25 - 28 Σεπτεμβρίου 2024 Amsterdam Netherlands
www.eadv.org/events/calendar

- **5ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΗΣΗΣ**
3 - 6 Οκτωβρίου 2024 Corfu Holiday Palace Κέρκυρα
www.era.gr

- **6th WORLD CONGRESS OF DERMOSCOPY 2024**
16 - 19 Οκτωβρίου 2024 Buenos Aires Argentina
www.wcd2024.com

- **4ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ**
21 - 24 Νοεμβρίου 2024, Ξενοδοχείο Crowne Plaza, Αθήνα
www.mdcongress.gr

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΥΠΟΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΝ

Η υποβολή των άρθρων γίνεται:

- Ηλεκτρονικά: Κόκλα Γεωργία,
e-mail: grgkokla@yahoo.gr
- Ταχυδρομικώς, στη διεύθυνση:
Για το περιοδικό ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
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 απόψεις, περίπου 3000-5000 λέξεων. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις γραμμένες από έναν ή το πολύ δύο συγγραφείς.

3. Πρωτότυπες 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. Παρουσιάσεις Περιστατικών

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

5. Δερματοχειρουργική

Άρθρα τα οποία δίνουν έμφαση στη χειρουργική σκοπιά της Δερματολογίας.

6. Γράμματα προς τη Σύνταξη

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

7. Ιστοπαθολογία – Δερματολογία

Άρθρα τα οποία αναφέρονται στην ιστολογική εικόνα των δερματοπαθειών.

8. Quiz δερματοσκόπησης

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

9. 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.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση γρά-

φονται στη δημοτική. Πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα 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 συνυποβάλλονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμάται ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης.

Ό,τι 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, SchvenW et al. Anesthesia for the dermatologic surgeon. Int J Dermatol 1989; 28:629-637. Όταν πρόκειται για συμπλήρωμα, αναφέρεται αμέσως μετά το έτος, 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. 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 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 Σύntαξη του περιοδικού.