

Ατοπική δερματίτιδα και τοπική χρήση του Pimecrolimus

**Χαϊδεμένος Γ.
Κατσιούλα Π.
Τριγώνη Α.
Παπακωνσταντίνου Μ.
Κατσάμπας Α.**

*Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο “Γ. Γεννηματάς”, Θεσσαλονίκη
Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”, Αθήνα*

Περίληψη

Η Ατοπική Δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μία βασανιστικά κνησμώδης δερματοπάθεια, η οποία προσβάλλει το 1/5 των παιδιών σχολικής ηλικίας και 3 στους 100 ενήλικες, με δραματική τάση αύξησης της συχνότητας στα τελευταία 20 έτη. Οι συνοδές οικονομικές επιπτώσεις της νόσου, που μόνο για τη Μ. Βρετανία και τα παιδιά ηλικίας 1-5 ετών, υπολογίζονται στα 50 εκατομμύρια λίρες ετησίως, οδήγησαν στην αναζήτηση νέων, μη-κορτικοειδών, δραστικών και ασφαλών θεραπευτικών τοπικών επιλογών. Η καλύτερη γνώση της αιτιοπαθογένειας της ΑΔ και του ρόλου που διαδραματίζει το ενεργοποιημένο T ηεμφοκύτταρο στα γενετικά προδιατεθειμένα για ΑΔ άτομα, οδήγησε στην ανακάλυψη των τοπικών αναστολέων της Καλτσινευρίνης, όπως Pimecrolimus και Tacrolimus, τα οποία αποδείχθηκαν δραστικά στην αντιμετώπιση της νόσου. Το Pimecrolimus καταδείχθηκε πως ελέγχει τα συμπτώματα της νόσου σε μακρόχρονη διαλείπουσα χρήση. Εκτεταμένες μελέτες, έδειξαν την απουσία ατροφογενετικής στο δέρμα δράσης και την ασφάλειά της, στα άτομα άνω των 2 ετών. Η δραστικότητα και ασφάλεια του Pimecrolimus κατεδείχθη και στις μικρότερες ηλικίες, άνω των τριών μηνών. Σε εξέλιξη, υπάρχει 10-ετής μελέτη που πιστεύεται πως θα αποσαφηνίσει το θέμα της ασφάλειας του Pimecrolimus, ιδιαίτερα στη βρεφική και νηπιακή ηλικία. Επισημαίνεται ωστόσο πως μέχρι τώρα το φάρμακο δεν έχει στοιχειοθετηθεί ότι προκαλεί λέμφωμα, ενώ η συστηματική απορρόφησή του μετά τοπική εφαρμογή, είναι ελάχιστη έως αμελητέα.

Atopic Dermatitis and Topical Use of Pimecrolimus

Chaidemenos G., Katsioulou P., Trigoni A., Papakonstantinou M., Katsambas A.

Summary

Atopic Dermatitis (AD) is a highly distressing and pruritic skin disorder that affects 1/5 of school-aged children and 3/100 of adults, with a dramatic increase during the last 20 years. The socioeconomic impact of AD is reflected by the annual amount of 50 million English Pounds that are distributed for the management of children aged 1 to 5 years. The investigation for new, non-corticosteroid, effective and safe topical agents was urgent. The better understanding of the aetiopathogenesis of AD and the role of T-lymphocytes in the genetically predisposed subjects, led to the discovery of the local inhibitors of Calcineurin, like Pimecrolimus and Tacrolimus, which were proven effective in the management of the disease. Pimecrolimus offered control of the symptoms of AD during long-term intermittent use. Extensive studies disclosed the absence of atrophogenicity and the safety in persons over 2 years of age. There are assays that suggest Pimecrolimus to be effective and safe in smaller age groups, like babies over 3 months. Prospective 10-year study is in progress to give a clear-cut answer regarding the safety of the drug in these age groups. Yet, it must be said that at the time no case of lymphoma has proven as pimecrolimus-induced and the systemic absorption of the drug is minimal.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ατοπική δερματίτιδα - pimecrolimus

KEY WORDS • Atopic dermatitis - pimecrolimus

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ατοπική Δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μία από τις συχνότερες δερματικές παθήσεις της παιδικής ηλικίας, με επίπτωση που φτάνει το 25% στις ΗΠΑ, την Ευρώπη και την Ιαπωνία. Η νόσος εμφανίζεται στο 60% των περιπτώσεων στο πρώτο έτος της ζωής, και στο 85% μέχρι την ηλικία των 5 ετών.¹ Όπως και με τις άλλες εκδηλώσεις ατοπίας όπως την αλλεργική ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα και άσθμα, η επίπτωσή της έχει σχεδόν τριπλασιασθεί τα τελευταία 30 έτη στις βιομηχανοποιημένες χώρες, ενώ παρέμεινε σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα στις κατεξοχή αγροτικές περιοχές.² Σύμφωνα με τη θεωρία “υγιεινής”, η διαφοροποίηση αυτή θα πρέπει να αποδοθεί στη μείωση του αντιγονικού ερεθισμού από λοιμογόνους παράγοντες κατά τη νηπιακή ηλικία, λόγω της βελτίωσης της υγιεινής φροντίδας και της ευρείας χρήσης των αντιβιοτικών στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Αντίθετα, η ζωή στις αγροτικές περιοχές με τη στενή διαβίωση σε μεγάλες ομάδες και την επαφή με τα οικιακά ζώα, πιθανώς να αποτελεί παράγοντα προστασίας από την εκδήλωση της ΑΔ. Ο επαναλαμβανόμενος ερεθισμός από τοξίνες και μικροβιακούς παράγοντες ευνοούν τη δραστηριότητα των Th1 εις βάρος των Th2 στο νεογνό και νήπο.³

Η ατοπική δερματίτιδα έχει δραματικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών, προκαλώντας στρες, διαταραχές ύπνου και συγκέντρωσης και χαμηλή αυτοεκτίμηση, ενώ επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής των γονέων και τη φροντίδα των υπολοίπων, μη νοσούντων, παιδιών της οικογένειας. Φαίνεται επίσης πως υπάρχει στενή συσχέτιση του επιπέδου άγχους την ώρα της εξέτασης ή της γενικότερης αντίδρασης συμπεριφοράς του ασθενούς και του βαθμού έντασης των εκδηλώσεων ατοπίας, ιδιαίτερα της ΑΔ. Συχνά ωστόσο αυτή η παρατήρηση, δεν αξιοποιείται στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών.⁴

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η ατοπία καθορίζεται ως η τάση παραγωγής “αλλεργικών” IgE αντισωμάτων, αντί των IgM. Περιγράφονται δύο μορφές ατοπικού εκζέματος: Η εξωγενής μορφή, στην οποία ανευρίσκονται αυξημένα ειδικά και μη ειδικά IgE αντισώματα και η ενδογενής, στην οποία τα επίπεδα των IgE αντισωμάτων είναι φυσιολογικά.⁵

Η ατοπική δερματίτιδα φαίνεται ότι προκαλείται μέσω μιας πολύπλοκης διαδικασίας αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν στη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στην οποία πρωταρχικό ρόλο διαδραματίζει η κυριαρχία των Th2 κυττάρων. Στο οξύ στάδιο είναι η ανεπαρκής δράση των Th1 κυττάρων, ενώ στο χρόνιο στάδιο είναι τα Th1 κύτταρα αυτά που συντηρούν τη νόσο.⁶ Είναι αξιοσημείωτο πως αυτή η ανισορροπία των Th2/Th1 κυττάρων παρατηρείται επίσης και σε φυσιολογικά βρέφη και μικρά παιδιά, γεγονός που ίσως εξηγεί την αυξημένη επίπτωση της νόσου σε αυτές τις ηλικίες. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μία υποτυπώδης Th1 αντίδραση, η οποία εκφράζεται με την παραγωγή IFN-γ και μία αυξημένη ετοιμότητα για παραγωγή των ιντερλευκινών IL-4 και IL-13, οι οποίες χαρακτηρίζουν τα Th2 κύτταρα. Στα φυσιολογικά άτομα, η παραγωγή IFN-γ ως απόκριση σε πολυκλωνικά ερεθίσματα είναι μειωμένη κατά τη γέννηση, αλλά αυξάνει μετά την ηλικία των τριών ετών, πλησιάζοντας τα επίπεδα των ενηλίκων. Η ικανότητα παραγωγής της κυτταροκίνης IL-4 από τα Th2 κύτταρα είναι επίσης μειωμένη κατά τη γέννηση. Αυξάνει όμως ραγδαία στον 4^ο μήνα της ηλικίας φτάνοντας σε επίπεδα υψηλότερα των ενηλίκων στο τέλος της βρεφικής ηλικίας, οπότε και αρχίζει να μειώνεται φτάνοντας σταδιακά στα επίπεδα των ενηλίκων.⁷ Παρότι η ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος των νεογνών να παράγει μία ισχυρή Th1 κυτταρική αντίδραση στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν προκαλεί κλινικά παθολογικές καταστάσεις, η περαιτέρω ανάσχεση της ωρίμανσής του από κάποιον εξωτερικό παράγοντα, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση κλινικά έκδηλης νόσου.

Ο ρόλος της ισταμίνης φαίνεται καθοριστικός στην ΑΔ. Η απελευθέρωση της ισταμίνης από τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα, βασεόφιλα και μονοκύτταρα του φλεγμαινόντος δέρματος, επηρεάζει την ωρίμανση των ανοσοκυττάρων και επιδρά στην ενεργοποίηση, πόλωση και χημειοταξία τους, ενώ δρα ρυθμιστικά στα Th1 και Th2 κύτταρα.⁸ Φαίνεται λοιπόν ότι, η ισταμίνη αποτελεί συνδετικό κρίκο μεταξύ των αντιδράσεων της άμεσου τύπου υπερευαισθησίας και της κυτταρικής ανοσίας.

Στην εξωγενή μορφή της ΑΔ υπάρχει άμεση συσχέτιση των ειδικών IgE αντισωμάτων και των αντίστοιχα ενεργοποιημένων από τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, T-κυττάρων. Ο αριθμός των CD4+ κυττάρων είναι αυξημένος στο περιφερικό αίμα, ενώ αντίθετως μειωμένος είναι ο αριθμός των CD8+ κατασταλικών/κυτταροτοξικών κυττάρων. Ωστόσο, τα

CD8+CLA+ κύτταρα μνήμης, παρουσιάζουν αυξημένη ετοιμότητα αντίδρασης στα υπεραντιγόνα, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. Η προαναφερθείσα συσχέτιση με το ψυχικό στρες φαίνεται και από πρόσφατες έρευνες που έδειξαν πως το τελευταίο προκαλεί ανοσολογικές μεταβολές στους ασθενείς με ΑΔ, αυξάνοντας τα CD8+ κύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα CLA+ κύτταρα και τα κύτταρα που παράγουν IL-5.⁹

Ο αποικισμός του δέρματος από τον Χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιδείνωσης της νόσου σε πολλούς ασθενείς με ΑΔ. Η μείωση των αμυντικών πρωτεϊνών του δέρματος στους ασθενείς με ΑΔ, όπως οι κανθελισιδίνες και οι ντεφενσίνες, προδιαθέτει στην προσβολή από *S. Aureus*. Πολλά είδη *S. aureus* παράγουν εξωτοξίνες με υπεραντιγονικές ιδιότητες που ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα, ενώ μπορούν να δράσουν και ως συμβατικά αλλεργιογόνα. Μελέτες δείχνουν ότι τόσο η σταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη Β, όσο και η σταφυλοκοκκική α-τοξίνη επιδεινώνουν τη βαρύτητα της νόσου, προκαλώντας στους ευαισθητοποιημένους ασθενείς την αύξηση του δείκτη SCORAD, ο οποίος καταμετρά αντικειμενικά και υποκειμενικά χαρακτηριστικά της νόσου.⁹

Πρωταρχικής σημασίας στην αιτιοπαθογένεια της ΑΔ είναι επίσης, η διαταραχή της λειτουργίας του δερμοεπιδερμικού φραγμού. Συγκεκριμένα, στο φυσιολογικό δέρμα η λύση των δεσμοσωματίων με επακόλουθο την απολέπιση, γίνεται στους ανώτερους στρώματα της κερατίνης στιβάδας μετά από τη δράση ειδικών πρωτεασών, όπως η SCCE (Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme). Η πρωτεάση αυτή ρυθμίζεται από αντίστοιχο γονίδιο, το οποίο στην ατοπική δερματίτιδα είναι παθολογικό, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή της SCCE, που οδηγεί σε πρωτεόλυση και στους βαθύτερα κείμενους στρώματα της κερατίνης στιβάδας. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση του πάχους της και η ευκολότερη είσοδος διάφορων αλλεργιογόνων και ερεθιστικών ουσιών.¹⁰ Η λέπτυνση της κερατίνης μάλιστα, είναι εντονότερη σε ορισμένες περιοχές του σώματος όπως το πρόσωπο, οι πτυχές και οι καμπυλικές επιφάνειες, περιοχές που αποτελούν κατεξοχήν θέσεις εντόπισης της ΑΔ. Η κατάσταση αυτή επιτείνεται από τη χρήση σαπουνιών και επιφανειοδραστικών ουσιών που περιέχονται στα αφρίζοντα προϊόντα καθαρισμού, τα οποία αυξάνουν το pH του δέρματος από το φυσιολογικό 5,5 στο 7,5 και περισσότερο. Μ' αυτόν τον τρόπο ευνοείται η δράση της SCCE, η οποία αυξάνεται έως και 50%, και διασπώνται τα φυσιολο-

γικά λιπίδια της επιδερμίδος, με αποτέλεσμα την έξαρση της νόσου.¹⁰

Μία από τις πλέον ενδιαφέρουσες υποθέσεις σχετικά με το μηχανισμό της ΑΔ, αποτελεί ο πιθανός ρόλος της μετάλλαξης της φιλαγκρίνης, μιας πρωτεΐνης, που επιτρέπει τη συσσώρευση των τονοϊνιδίων της κερατίνης και το σχηματισμό του μακροϊνδιακού δικτύου των κερατινοκυττάρων. Η πρωτεόλυσή της επιτρέπει τη ρύθμιση της ενυδάτωσης της κερατίνης στιβάδας, παράλληλα με μια ανοσολογική δράση. Η μετάλλαξη της φιλαγκρίνης συνδυάζεται με διαταραχή του προστατευτικού υμένιου της επιδερμίδας, επιτρέποντας την αυξημένη διείσδυση των αλλεργιογόνων. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τη φιλαγκρίνη φαίνεται να συνδέεται με την ΑΔ και το Άσθμα.¹¹

ΤΟ PIMECROLIMUS ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η θεραπεία της ΑΔ βασίζεται στη χρήση ενυδατικών προϊόντων, τοπικών ή/και συστηματικών αντιβιοτικών, τοπικών κορτικοειδών και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Στις πολύ σοβαρές μορφές της νόσου, χρησιμοποιούνται η υπεριώδης ακτινοβολία, τα συστηματικά στεροειδή στις εξάρσεις και τα ανοσοκατασταλικά συστηματικά φάρμακα, με κύριο εκπρόσωπο την Κυκλοσπορίνη.

Η σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη των αναστολέων καλσινευρίνης, προσέφερε μία πολλά υποσχόμενη εναλλακτική πρόταση στην αντιμετώπιση, αλλά και την πρόληψη των εξάρσεων της ΑΔ. Οι αναστολείς καλσινευρίνης, tacrolimus (FK506, προϊόν του μύκητα *Streptomyces tsukubaensis*) και το νεότερο pimecrolimus (SDZ ASM 981, παράγωγο της ασκομυκίνης, μιας μακρολακτάμης που έχει απομονωθεί από τον *Streptomyces hygrosopicus*, ποικιλία *ascomyceticus*), συνδέονται με μεγάλη συγγένεια με τον κυτταροπλασματικό υποδοχέα μακροφυλλίνη-12. Το σύμπλεγμα αυτό αναστέλλει την καλσινευρίνη, μία εξαρτώμενη από το ασβέστιο φωσφατάση, η οποία είναι απαραίτητη για την αποφωσφορυλίωση της κυτταροπλασματικής μορφής του πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων (Nuclear Factor of Activated T-cells, NF-AT). Ως αποτέλεσμα, έρχεται ο αποκλεισμός του σήματος στα κύτταρα στόχους και η αναστολή της πρώιμης ενεργοποίησης και πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων.¹²

Μελέτες του pimecrolimus έδειξαν ότι μπλοκάρει την απελευθέρωση των κυτταροκινών, που παράγο-

νται από τα Th-1 και Th-2 κύτταρα, όπως οι IFN- γ , IL-2, -4, -5, -10 και TNF- α , ενώ αναστέλλει την έκφραση του υποδοχέα CD134, ο οποίος διακόπτει την απόπτωση των ενεργοποιημένων T-κυττάρων. Επίσης αναστέλλει την Fc ϵ RI-μεσολαβούμενη ενεργοποίηση των ανθρωπίνων μαστοκυττάρων *in vitro* καθώς και την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως η ισταμίνη, η εξοζαμινιδάση και η τρυπτάση. Δεν έχει ωστόσο γενική ανασταλκική δράση επί του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, αφήνοντας ανεπηρέαστα τα κερατινοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες. Σε αντίθεση με τα κορτικοειδή, δεν επηρεάζει τη διαφοροποίηση, την ωρίμανση, τη λειτουργία και τη βιωσιμότητα των δενδρικών κυττάρων και, όπως έδειξαν μελέτες σε ποντίκια, δεν επηρεάζει τα κύτταρα του Langerhans, ασκώντας έτσι υψηλή και εκλεκτική αντιφλεγμονώδη δράση.¹³ Επιπλέον, λόγω της λιπόφιλης φύσης του και της αποτελεσματικότητάς του σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, της τάξης των nanomole, η συστηματική απορρόφησή του τόσο από το φυσιολογικό όσο και από το φλεγμιαίνον δέρμα είναι πολύ μικρή, γεγονός που το καθιστά εξαιρετικά ασφαλές.¹⁴

Στην ατοπική δερματίτιδα, μελέτες έχουν δείξει υψηλή αποτελεσματικότητα τόσο στον έλεγχο των συμπτωμάτων της έξαρσης, όσο και στην παράταση του χρόνου ύφεσης και μείωσης του αριθμού των εξάρσεων της νόσου. Περισσότεροι από 6 εκατομμύρια ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με κρέμα pimecrolimus 1% και μελέτες έχουν γίνει σε περισσότερους από 20.000 ασθενείς, εκ των οποίων 3.000 ήταν βρέφη και 7.000 ήταν παιδιατρικοί ασθενείς.¹⁵ Η αξιολόγηση με τις παραμέτρους IGA (Investigator's Global Assessment, κλίμακα 6 σημείων που μετρά τη βαρύτητα της νόσου, με βάση τη μορφολογία του εξανθήματος), EASI (Eczema Area and Severity Index, κλίμακα που μετρά τη βαρύτητα της νόσου με βάση το ερύθημα, τη διήθηση, την εκδορά, τη λεικνωποίηση και την εκατοστιαία έκταση προσβολής της επιφάνειας του σώματος) και SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis, κλίμακα που υπολογίζει επιπλέον και τα υποκειμενικά συμπτώματα, δηλαδή την ένταση του κνησμού και την ύπαρξη διαταραχών του ύπνου), έδειξε σημαντική βελτίωση των παραπάνω παραμέτρων, από τις πρώτες ακόμη μέρες της εφαρμογής.¹⁵

Συγκεκριμένα, διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη σε 196 ασθενείς ηλικίας 3-23 μηνών, με ήπια ως βαριά νόσο και τοπική εφαρμογή κρέμας pimecrolimus 1% δύο φορές την ημέρα για διάστημα 4 εβδομάδων, έδειξε σημαντική ανακούφιση από τον κνησμό από την 2^η ακόμη ημέρα της θε-

ραπείας και εντυπωσιακή μείωση των παραμέτρων IGA, EASI και SCORAD την 29^η ημέρα της θεραπείας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.¹⁶

Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη, σε αναλογία 2:1 με εικονικό φάρμακο, μελέτη 186 ασθενών ηλικίας 3-23 μηνών και 403 ασθενών ηλικίας 1-17 ετών, με ήπια ως μέτρια ΑΔ.¹⁷ Η χορήγηση κρέμας pimecrolimus 1% δύο φορές την ημέρα για διάστημα 6 εβδομάδων, ακολουθούμενη από ανοικτή παρακολούθηση διάρκειας 20 εβδομάδων, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν κρέμα pimecrolimus 1% σε διαλείπον σχήμα ανάλογα με τις ανάγκες τους, προσέφερε σημαντική βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους από την 8^η ημέρα της θεραπείας, ενώ το θεραπευτικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της ανοικτής παρακολούθησης των 20 εβδομάδων. Επιπλέον, ταχεία βελτίωση σημειώθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν προηγουμένως placebo και στη συνέχεια χορηγήθηκε κρέμα pimecrolimus 1%.¹⁷ Ανάλογες μελέτες, με επιτρεπόμενη πρόσθετη περιστασιακή χρήση τοπικών κορτικοειδών για τον έλεγχο σοβαρών εξάρσεων της νόσου, κατέδειξαν διπλασιασμό του αριθμού των ελευθέρων νόσου ημερών και μείωση της συχνότητας των εξάρσεων μετά την προσθήκη του pimecrolimus 1%, σε σύγκριση με την κλασική αντιμετώπιση της ΑΔ, δηλ. μόνο με περιστασιακή χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών.¹⁸

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ PIMECROLIMUS

Η θεραπεία των εξάρσεων της ΑΔ βασιζόταν επί πολλά έτη στη χρήση των τοπικών κορτικοειδών, τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργία και βιωσιμότητα των κυττάρων του Langerhans και των κερατινοκυττάρων, και αναστέλλουν τη σύνθεση των φλεγμονωδών κυτταροκινών επηρεάζοντας τον Kappa B πυρηνικό παράγοντα.¹⁹ Τα κύτταρα του Langerhans εί-

Πίνακας 1	Δράση του Pimecrolimus στους δείκτες βαρύτητας της ατοπικής δερματίτιδας ¹⁶			
	29 ^η ημέρα	IGA	EASI	SCORAD
	Pimecrolimus 1%	↓ 50,7%	↓ 71,5%	↓ 55,2%
	Placebo	↓ 5,5%	↑ 19,4%	↑ 1,1%

IGA: Investigator's global assessment, EASI: Eczema Area and Severity Index, SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis

ναι τα αντιγονοπαρουσιαστικά δενδριτικά κύτταρα του δέρματος που είναι μεγάλης σημασίας για την τοπική ανοσοεπαγρύπνωση. Αναγνωρίζουν ξένους παράγοντες, μεταβολίζουν τις πρωτεΐνες τους σε βραχεία τμήματα και υφίστανται ειδική διαφοροποίηση, όπως φαίνεται από τις αλλαγές στο φαινότυπο και τη λειτουργία τους. Στη συνέχεια μεταφέρονται στους λεμφαδένες όπου ενεργοποιούν τα αντιγονοειδικά Τ-κύτταρα, τα οποία επιστρέφουν στο δέρμα.¹³

Η μακροχρόνια θεραπεία με ισχυρά ή μέσης ισχύος κορτικοστεροειδή, οδηγεί στη λέπτυνση της επιδερμίδας, ως αποτέλεσμα της αναστολής του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων και της επιτάχυνσης της ωρίμανσής τους, ενώ παρεμποδίζει την διαφοροποίησή τους και μειώνει το σχηματισμό κοκκίων κερατοϋαλίνης.²⁰ Η λέπτυνση της κερατίνης σιβάδος και η συνυπάρχουσα μείωση των λιπιδίων αυτής, προκαλούν βλάβη του δερμοεπιδερμικού φραγμού και αυξάνουν τη διεπιδερμική απώλεια ύδατος, (Transepidermal Water Loss, TEWL). Ακόμη και βραχείας διάρκειας μόλις τριών ημερών, τοπική χρήση πολύ ισχυρών κορτικοστεροειδών, όπως της Κλοβεταζόλης, επιδρά στη δομή και λειτουργία της επιδερμίδας. Αυτή γίνεται μέσω διαταραχής στο μεταβολισμό των λιπιδίων των κερατινοκυττάρων και συγκεκριμένα της χοληστερόλης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και κεραμιδίων, με αποτέλεσμα τη βλάβη του δερμοεπιδερμικού φραγμού, μολονότι αυτή δεν είναι κλινικά εμφανής και υπάρχει φυσιολογική TEWL.²¹

Όσον αφορά στους αναστολείς της καλσινευρίνης φαίνεται ότι παρά την μεγάλη διείσδυσή τους στο δέρμα, η συστηματική απορρόφησή τους είναι εξαιρετικά χαμηλή, και μάλιστα 9-10 φορές μικρότερη για το pimecrolimus σε σχέση με το tacrolimus. Μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα με από του στόματος χορήγηση pimecrolimus, έδειξαν πιθανή τοξικότητα του φαρμάκου στους νεφρούς, το πάγκρεας και το λεμφικό ιστό, μόνον όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στο περιφερικό αίμα ξεπερνούσε τα 100 ng/ml. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό σε ψωριασικούς ασθενείς, που έλαβαν pimecrolimus 30 mg 2 φορές/ημέρα από το στόμα επί 12 εβδομάδες και μέση μέγιστη συγκέντρωση 54 ng/ml.²²

Μελέτη ανασκόπησης που διεξήχθη σε 1133 ασθενείς ηλικίας 3-23 μηνών με ήπια ως σοβαρή ΑΔ και διαλείπουσα τοπική εφαρμογή pimecrolimus 1% για διάστημα 4-12 εβδομάδων, έδειξε εξαιρετικά χαμηλή συστηματική απορρόφηση, παρά το μεγάλο δείκτη επιφάνειας δέρματος προς μάζα σώματος. Η

συγκέντρωση του pimecrolimus στο περιφερικό αίμα σε μετρήσεις 35 ασθενών ήταν σταθερά χαμηλή, κάτω του 1 ng/ml σε περισσότερα από το 80% των δειγμάτων, ανεξαρτίτως της έκτασης και της βαρύτητας της νόσου, ενώ παρέμεινε χαμηλή μετά από διαλείπουσα θεραπεία επί 1 έτος.²³ Έτσι, δηλώνεται με επίταση η ελάχιστη συστηματική απορρόφηση του pimecrolimus, ανεξάρτητα από την έκταση της επιφάνειας του σώματος που επαλείφεται και τη διάρκεια της θεραπείας.²⁴ Επιπλέον, τονίζεται από τους ίδιους έμπειρους ερευνητές η δραστηριότητα του φαρμάκου στο πρόσωπο και τον αυχένα, περιλαμβανομένων των βλεφάρων.²⁴

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν το αίσθημα καύσου στο σημείο εφαρμογής, τοπικός ερεθισμός, κνησμός και ερύθημα, συνήθως παροδικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Πολύ μικρή αύξηση σημειώθηκε στις λοιμώξεις του δέρματος, κυρίως τις προκαλούμενες από κνίδια και τον ιό ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα. Οι μη δερματικές λοιμώξεις, αφορούσαν στις συνήθεις παθήσεις της παιδικής ηλικίας, όπως ρινοφαρυγγίτιδα, εμπύρετο, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ωτίτιδες και βρογχίτιδα, με ποσοστά όμως απόλυτα συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου (Πίνακας 2).²³

Όσον αφορά στην πιθανή ανασταλτική επίδραση επί της ενεργητικής ανοσοποίησης στους ασθενείς που εμβολιάστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καμία τέτοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε. Η ορθοεικτικότητα ήταν 94% για τον τέτανο, 89% για τη διφθερίτιδα, 89% για την ιλαρά και 84% για την ερυθρά, ποσοστά αντίστοιχα με τα αναφερόμενα για τα υγιή άτομα.^{23,25}

Υπήρξε προβληματισμός για την πιθανή αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του δέρματος ή των λεμφωμάτων, λόγω της τοπικής ή συστηματικής ανοσοκαταστολής. Προκλινικές μελέτες τοπικής θεραπείας με pimecrolimus 1% δεν έδειξαν καμία καρκινογόνο, φωτοκαρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση in vitro ή in vivo, ενώ λεμφώματα παρατηρήθηκαν μόνο σε ζώα που έλαβαν μεγάλες δόσεις από το στόμα, οι οποίες φυσικά δεν μπορούν να επιτευχθούν με την τοπική εφαρμογή pimecrolimus.²⁶ Το θέμα δεν έχει κλείσει και περισσότερα στοιχεία θα υπάρξουν στο μέλλον, καθώς βρίσκονται σε εξέλιξη επιδημιολογικές μελέτες 10ετούς διάρκειας για την εκτίμηση της ασφάλειας του φαρμάκου.²⁶

Πρέπει, ωστόσο, να αποσαφηνισθούν μερικά σημεία ώστε να μην οδηγηθεί ο Ιατρός και ο ασθενής από την “κορτιζονοφοβία” στην “καλσινευρινοφο-

Πίνακας 2	Συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τοπική εφαρμογή pimecrolimus 1% επί 1000 ασθενών ²³					
	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Pimecrolimus 1%	placebo	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Pimecrolimus 1%	placebo
	Άσθμα	10,5	5	Αμυγδαλίτις	10,5	8,4
	Βρογχίτις	28,7	33,6	Ενοχλήσεις στην οδοντοφυΐα	71,3	35,2
	Ανεμευλογιά	10,8	8,4	Λοιμώξεις αν. αναπν.	60,1	65,4
	Επιπεφυκίτις	15,1	16,8	Κνίδωση	8,9	10,1
	Ερεθιστική δερ/τις	14,7	13,4	Έμετος	19	18,5
	Βήχας	43	38,6	Μολυσμ. κηρίο	10,8	13,4
	Διάρροια	32,9	28,5	Καντιντίαση	3,1	0
	Ωτίτις	30,2	23,5	Στοματική καντιντίαση	5,4	3,4
	Γαστρεντερίτις	14,7	16,8	Μυκητίαση Δέρματος	3,5	3,4
	Υπερευαισθησία	12,8	6,7	Ψώρα	1,9	3,4
	Γρίπη	8,1	11,7	Μολ. τέρμινθος	1,5	0
	Ρινοφαρυγγίτις	128	114	Απλός έρπης	0,8	1,7
	Εμπύρετο	82,5	70,5	Ερπητικό έκζεμα	1,2	0
	Ρινίτις	48,8	41,9	Μη ειδικές λοιμώξεις του δέρματος	10,5	16,8

βία". Αποτέλεσμα των φοβιών αυτών είναι η υποθεραπεία. Χαρακτηριστικά είναι τα ευρήματα πρόσφατης μελέτης σύμφωνα με την οποία, το 50% των εξάρσεων που είχαν 2002 παιδιά με ΑΔ δεν αντιμετωπιζονταν, με αποτέλεσμα την χρονιότητα της εξέλιξης της πάθησής τους.²⁷ Το ιστορικό της σχετικά πρόσφατης αναταραχής σχετικά με τη συνταγογράφηση των τοπικών αναστολέων της καλσινευρίνης, άρχισε με την αυξημένη αρχικά χρήση τους στο Ηνωμένο Βασίλειο, συχνά μάλιστα ως 1^η επιλογή, σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών και σε πληθώρα δερματοπαθειών εκτός της ΑΔ, με αποτέλεσμα την παρέμβαση του FDA και στη συνέχεια άλλων Υγειονομικών Φορέων, ώστε να υπάρξει ενημερωτική σημείωση ("black box") στα κυτία των προϊόντων που πωλούνται, σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους νεοπλασιών που μπορεί να επιφέρουν. Στην πραγματικότητα, πληθώρα editorials και άλλων ανακοινώσεων σε πολύ αξιόπιστα Επιστημονικά Περιοδικά, είδαν το φως της δημοσιότητας το 2006, με απόψεις και συμπεράσματα καθυστερημένα. Μέχρι τώρα, δεν υπάρχει κανένα κλινικό και επιδημιολογικό στοιχείο, που να επιτρέπει την υποψία αυξημένου κινδύνου δερματικού καρκίνου ή λεμφωμάτων από τη χρήση των τοπικών αναστολέων της καλσινευρίνης. Σχετικά με το pimecrolimus δεν είναι γνωστή ούτε

πειραματική υποψία για κίνδυνο καρκινωμάτων του δέρματος από ταυτόχρονη έκθεση στον ήλιο. Η ευρωπαϊκή Επιτροπή δεν συνέστησε την αλλαγή στην ετικέτα των τοπικών σκευασμάτων, ενώ οι Επιτροπές Ελέγχου (Task Force) της Αμερικανικής Ακαδημίας Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας, δεν αποδέχεται την υποσημείωση των κυτίων του προϊόντος, δεδομένου ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, φαίνεται μικρότερος από εκείνον του γενικού πληθυσμού.²⁸ Η ασφάλεια του pimecrolimus καταδεικνύεται και από την ελάχιστη έως μηδενική απορρόφησή της από το δέρμα, όπως φαίνεται από τη χρήση της στο Σ. Netherton. Στο τελευταίο, όπως είναι γνωστό, υπάρχει μεγάλη διαταραχή του δερματοεπιδερμικού φραγμού και συνακόλουθος κίνδυνος απορρόφησης και κατακράτησης επικίνδυνων ουσιών. Γι αυτό, αρχικά υπήρξε η σύσταση για αποφυγή της χρήσης των τοπικών αναστολέων της καλσινευρίνης. Πρόσφατα όμως καταδείχθηκε η ασφάλεια της κρέμας pimecrolimus 1% καθώς δεν διαπιστώθηκε αύξηση του φαρμάκου στον ορό των ασθενών με το σύνδρομο.²⁹ Αυτά τα ευρήματα ωστόσο, δεν σημαίνουν πως πρέπει να καταστρατηγούνται οι οδηγίες σωστής εφαρμογής, τόσο στην ηλικία χορήγησης, όσο και στη συχνότητα και έκταση εφαρμογής στις τρυφερές νεαρές ηλικίες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αποκάλυψη ορισμένων σημαντικών σταθμών της αιτιοπαθογένειας της ΑΔ, όπως της στροφής της ισορροπίας Th1-Th2 προς το Th2, και η διαταραχή της λειτουργίας του δερμοεπιδερμικού φραγμού, βοήθησαν στην καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Στο πρακτικό επίπεδο συμπεριφοράς και συμβουλευτικών οδηγιών προς τους γονείς και πάσχοντες, φαίνεται πως το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου που καθιστά δυνατούς ή μεγιστοποιεί τη δράση των άλλων παραγόντων κινδύνου. Ο αποκλεισμός ενός οικιακού ζώου από το περιβάλλον του παιδιού δεν δικαιολογείται στην πρόληψη της ΑΔ. Τα εμβόλια δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ούτε η διαβίωση σε ευρείες πληθυσμιακές κοινότητες. Ίσως μάλιστα η τελευταία, να αποτελεί παράγοντα προστασίας.³⁰

Οι τοπικοί αναστολείς της καλτσινευρίνης αποτελούν μία νέα θεραπευτική επιλογή, η οποία βασίζεται στην καλύτερη γνώση της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Η κρέμα pimecrolimus 1% φαίνεται πως έχει εξαιρετική αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των εξάρσεων της νόσου και καλή διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος κατά τη συνέχιση της θεραπείας, ενώ μειώνει τη συχνότητα και τη βαρύτητα των εξάρσεων αυτής. Η συμβολή της στην εξοικονόμηση της χρήσης των στεροειδών και η ασφάλειά της, λόγω της απουσίας συνοδών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως όσον αφορά στην σύνθεση των κολλαγόνων ινών, την οποία αφήνει ανεπηρέαστη (αποφυγή ατροφίας του δέρματος, ευρυαγγειών, ραβδώσεων), στην τοπική ανοσοεπαγρύπνιση (δεν επηρεάζει τη λειτουργία των κυττάρων του Langerhans), καθώς και η ελάχιστη συστηματική απορρόφησή της, καθιστά το pimecrolimus ένα πολύτιμο φάρμακο και μία εξαιρετική θεραπευτική πρόταση στην ατοπική δερματίτιδα, αλλά και σε ένα φάσμα δερματικών νόσων που συνεχώς διευρύνεται.

Ιδιαίτερα στην ΑΔ, η χρήση του pimecrolimus δύο φορές τη μέρα από τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της νόσου, με τον τρόπο που χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα πράξη, σε ένα αριθμό 3.600 ασθενών, δείχνει αποτελέσματα από την πρώτη εβδομάδα εφαρμογής τους, τα οποία εξελίσσονται θεαματικά στο τέλος των μελετών (6μηνες NOBEL και RAINBOW, 12 μνην NOVIDEL): Στο 80% των ασθενών υφέθηκε ο κνησμός και το εξάνθημα του προσώπου. Στο 60% των ασθενών με προσβολή σχεδόν ολόκληρου του σώματος, υπήρχε λεύκανση.³¹

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου φαίνεται και από πρόσφατη παρέμβαση της Εθνικής Ομοσπονδίας Καταναλωτών των ΗΠΑ, η οποία επισημαίνει την απελπισία των ασθενών και των γονέων, αλλά και των Ιατρών από τυχόν διακοπή του pimecrolimus, σε αναμονή τυχόν νέων ερευνών σχετικά με την ασφάλειά του,³² η οποία έτσι κι αλλιώς έχει καταδειχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη.³³

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:35-39.
2. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113:651-657.
3. Kharfi M, Masmoudi A, Bodemer C, et al. Dermite atopique: comparaison des prevalences en France et en Tunisie. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:478-479.
4. Annesi-Maesano I, Beyer A, Marmouz F, et al. Do patients with skin allergies have higher levels of anxiety than patients with allergic respiratory diseases? Results of a large-scale cross-sectional study in a French population. *Br J Dermatol* 2006; 154:1128-1136.
5. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:150-158.
6. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94:870-876.
7. Rowe J, Macaubas C, Monger TM, et al. Antigen-specific responses to diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in human infants are initially Th2 polarized. *Infect Immun* 2000; 68:3873-3877.
8. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 15-22.
9. Breuer K, Werfel Th, Kapp A. Allergic Manifestations of Skin Diseases- Atopic Dermatitis. In Cramer R (ed): *Allergy and Asthma in Modern Society: A scientific approach*. Chem Immunol Allergy, Basel, Karger, 2006, Vol 91, pp 76-86.
10. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3' UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; 123:62-66.
11. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38:441-446.
12. Bornhøvd E, Burgdorf WH, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:736-743.
13. Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R, et al. Corti-

- costeroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004; 122:673-684.
14. Hultsch Th, Kapp A., Spengel J, Immunomodulation and Safety of Topical Calcineurin Inhibitors for the treatment of Atopic Dermatitis, *Dermatology* 2005; 211:174-187.
 15. Wolff K, Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opinion Pharmacother.* 2004; 5:643-655.
 16. Brewer K, Braetigam M, Kapp A, Werfel Th. Influence of Pimecrolimus Cream 1% on Different Morphological Signs of Eczema in Infants with Atopic Dermatitis. *Dermatology* 2004; 209:314-320.
 17. Eichenfield LF. Safety, pharmacokinetics, tolerability, and efficacy of topical SDZ ASM 981 (pimecrolimus) and FK 506 (tacrolimus) in pediatric atopic dermatitis: a comparison of clinical studies (abstr). Intern Symposium on Atopic Dermatitis, Portland, Oregon, Sept 6-9, 2001.
 18. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205:271-277.
 19. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:3-22.
 20. Woodbury R, Kligman AM. The hairless mouse model for assaying the atrophogenicity of topical corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:403-406.
 21. Kao JS, Fluhr JW, Man M-Q, et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: Inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120:456-464.
 22. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol* 2002; 119:876-887.
 23. Paul C, Cork M, Rossi AB, et al. Safety and Tolerability of 1% Pimecrolimus Cream Among Infants: Experience With 1133 Patients Treated for Up to 2 Years. *Pediatrics* 2006; 117:118-128.
 24. Cork M. Limitations of current therapy in atopic eczema. 13th EADV Congress, Florence, 18 Nov 2004.
 25. Papp KA, Breuer K, Meurer M, et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:247-253.
 26. Food and Drug administration. Novartis Elidel (pimecrolimus) cream 1% briefing document, 02-11-2005. Available at: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4089s2_02_02_Novartis%20Core%20Safety%20\(CS\).pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4089s2_02_02_Novartis%20Core%20Safety%20(CS).pdf) 03-02-05, Accessed May 12, 2007.
 27. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:226-232.
 28. Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and risk of cancer: how much cause for concern. *Br J Dermatol* 2005; 153:701-705.
 29. Oji V, Beljan G, Beier K, et al. Topical pimecrolimus: a novel therapeutic option for Netherton syndrome. *Br J Dermatol* 2005; 153:1067-1068.
 30. D'Incan M. Quoi de neuf en dermatologie clinique? *Ann Dermatol Venereol*, Dec 2005, Ed. Masson, Journees Dermatologiques de Paris, pp 4.
 31. Meurer M. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% from earliest signs and symptoms in the flare cycle: What naturalistic trials tell us. 13th EADV Congress, Florence, 18 Nov 2004.
 32. Comments of National Consumers League, 02-13-2006. Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0394/05N-0394-EC15-Attach-1.doc-02-13-2006, Accessed May 12 2007.
 33. Simon D, Lubbe J, Wuthrich B, et al. Benefits from the use of a pimecrolimus-based treatment in the management of atopic dermatitis in clinical practice. Analysis of a Swiss cohort. *Dermatology* 2006; 213:313-318.

Ευχαριστήριο-Αναγνώριση: Η κα Χατζοπούλου Ευαγγελία συνέβαλε ουσιαστικά στη γραμματειακή και τεχνική υποστήριξη της παρούσας μελέτης.

Αλληλογραφία: Χαϊδεμένος Γ.

Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και

Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης

Δεληφών 124, Θεσσαλονίκη 54644

E-mail: cgiorgos@otenet.gr

Λεπιδώδη δέρματα
Δέρματα με τάση υπερκεράτωσης

Μια αποτελεσματική, ταχεία και πολύ καλά ανεκτή απάντηση

Akérat S



Η σύνθεση της κρέμας Akérat S για εντοπισμένες ζώνες περιέχει ουρία (30%), σαλικυλικό οξύ (2%), γαλακτικό οξύ (1%) και ιαματικό Νερό της Avène (39%), δραστικά συστατικά που της προσδίδουν πολύ καλές κερατορυθμιστικές ιδιότητες σε συνδυασμό με εξαιρετική ανεκτικότητα.

Μια διεθνής πολυκεντρική κλινική μελέτη έδειξε την αποτελεσματικότητα της Akérat S Crème σε ασθενείς με εντοπισμένες υπερκερατώσεις από τις 10 κιόλας ημέρες χρήσης ⁽¹⁾.

(1) Διεθνής πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, συγκριτικά με το έκδοχο IRPF.
• 101 άτομα (34 άνδρες - 67 γυναίκες)
• Ηλικία : 22 - 83 ετών
• Ασθενείς με ψωρίαση ή υπερκερατώσεις ποδαριών και πελμάτων
• Αξιολόγηση των παραμέτρων (απολέπιση, υπερβολική κερατινοποίηση, Ξηρότητα) την H10 και την H21

Ατομα με βελτίωση ή ύφεση (%)

	H 10	Έκδοχο	Akérat S
Απολέπιση		44,6%	54,5%
Υπερβολική κερατινοποίηση		41,6%	53,5%
Ξηρότητα		49,5%	64,4%



Πριν την Akérat S



Μετά από 10 ημέρες Akérat S

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS



EAU THERMALE
Avène

Η καινοτομία στη δερματολογία

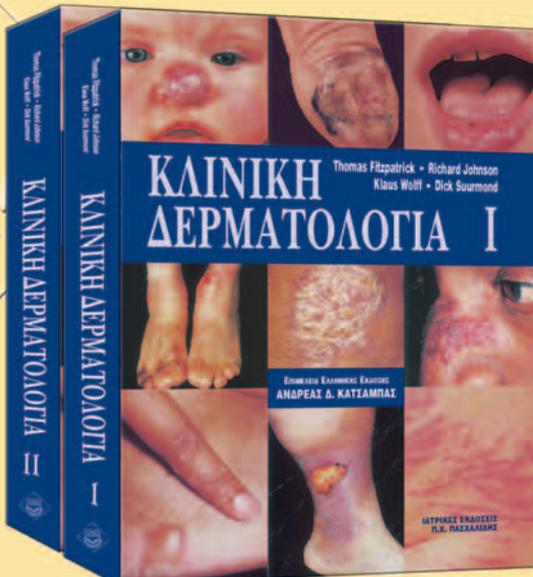
<http://www.clubdermaweb.com>

ISBN: 960-399-070-1 (1ος), 960-399-071-x (2ος) Σελ. 629 - 578

THOMAS FITZPATRICK, RICHARD JOHNSON, KLAUS WOLFF, DICK SUURMOND

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ I & II

Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης
Ανδρέας Κατσάμπας



€240,00

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΟΜΟΣ I / ΜΕΡΟΣ I ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΕΚΖΕΜΑ / ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΙΧΘΥΑΣΙΟΙΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΠΟΜΦΟΥΛΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ • ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • Η ΕΡΥΘΡΟΔΕΡΜΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΟΞΕΩΣ ΠΑΧΟΝΤΑ • ΚΑΛΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΕΣ • ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΦΩΤΟΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗΣ **ΜΕΡΟΣ II Η ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ** • ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ • ΓΕΝΕΤΙΚΑ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ, ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ • ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

ΤΟΜΟΣ II / ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ • ΜΕΡΟΣ III ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΕΣ ΣΕ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ • ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΤΡΙΧΩΝ • ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΡΙΚΕΤΣΙΕΣ • ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ • ΔΗΓΜΑΤΑ ΕΝΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΖΙΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ • ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΟΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΗΥ ΝΟΣΟΥ • **ΜΕΡΟΣ IV ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΤΡΙΧΩΝ, ΤΩΝ ΝΥΧΙΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ** • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΤΡΙΧΩΝ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΥΧΙΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ, ΤΟΥ ΠΕΡΙΝΕΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΟΤΟΥ

ISBN: 978-960-399-436-7

Σελ. 682

KAY SHOU, MEI KANE, JEN BISSONETTE RYDER, RICHARD ALLEN JOHNSON, HOWARD P. BADEN, ALEXANDER STRATIGOS

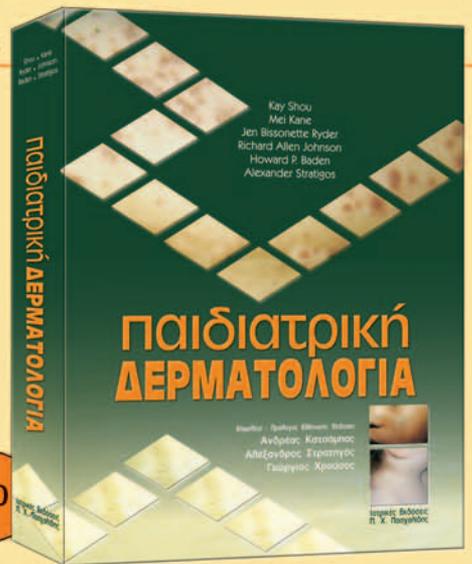
Παιδιατρική Δερματολογία

Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης
Ανδρέας Κατσάμπας
Αλέξανδρος Στρατηγός
Γεώργιος Χρυσός

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

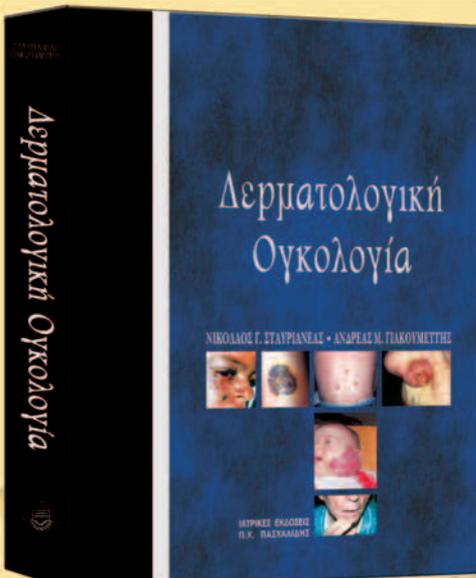
ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΚ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΙΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ • ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΠΟΜΦΟΥΛΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΚΑΙ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

€120,00



ISBN: 960-399-354-9

Σελ. 772



€250,00

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΑΓΙΟΜΕΤΤΗΣ

Δερματολογική Ογκολογία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξαρτήματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φωτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοιστοχημεία στη Διάγνωση των Όγκων Δέρματος • Ογκογόνοιο Ιοί HPV • Καλοήθεις Όγκοι Επιδερμίδας • Σμηγματορροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοακάνθωμα • Όγκοι εξ Εναποθέσεως - Ξανθελασμάτα • Πολυκεντρική Δικτυοιστοκυττάρωση • Νευροϊνωμάτωμα • Τενοντοεπιτρίτιδες, Υμενικές Κύστεις, Οράγγιοι Θύλακοι, Γάγγλια • Οξεία/Τόφοι • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αιζητικοί Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφοεπιθηλιακών Εξογκωμάτων Δέρματος • Παραφωρίωση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφωματοειδής Βλαπίδωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγιοειδής Μικητίαση • Λαγκερμανίσεις • Όγκοι των Εξαρτημάτων Δέρματος • Μελαγχρωματικό Ξηρόδερμα • Αιμαγγειώματα και Αγγειακές Δυσπλασίες Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Παθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser: Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Τα Παλμικά Laser της Επιλεκτικής Φωτοθερμόλυσης στη Θεραπεία Αγγειακών και Μελαγχρωματικών Όγκων Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO₂ και ND: YAG Laser • Προφυ-

λάξεις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δινητικά Παρανεοπλασματικές Δερματικές Εκδηλώσεις • Δερματομοστίδα-Πολυμοστίδα: Ο,τι Νεότερο • Βιοψία Όγκων Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδας • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία: Καρκίνου του Τριχωτού της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασίων των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μύτης - Καρκίνου του Έξω Ωτός - Καρκίνου του Χειλούς • Ο Καρκίνος της Παιδείας και του Τραχήλου • Όγκοι και Ογκόμορφοι Σχηματισμοί των Μολακών Μορίων των Άνω Άκρων • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρενας - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του Θήλεος • Ρινόμορφα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γιγαντιαίοι Μελαγχρωματικοί Σπίλοι • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χώρας • Μασχαλιαίος Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονημορροβουβινική Λεμφαδεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοϊνωμάτων, των Προεχόντων Δερματοϊνοσάρκωμάτων και των Σαρκομάτων των Μολακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

Οι τιμές των βιβλίων μπορούν να τροποποιηθούν χωρίς προειδοποίηση.

www.medical-books.gr

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, ΤΚ. 115 27, Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012, Fax.: 210 7759 421, e-mail: paschalidis@medical-books.gr