

## Προσεγγίζοντας το σύνδρομο Reiter

Πανούση Σ.  
Καπελλάρη Α.  
Σταυρόπουλος Π.Γ.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Αθήνα

### Περίληψη

Το σύνδρομο REITER ορίζεται από την κλασική τριάδα που περιλαμβάνει την περιφερική αρθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα και μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα και πρωτοπεριγράφηκε το 1916 από τον Han Reiter. Το HLA B27 απαντά στο 80% των περιπτώσεων. Επίσης αναφέρεται το ατελές σύνδρομο REITER όπου δυο μόνον εκδηλώσεις της νόσου τεκμηριώνουν την διάγνωση.

### Approaching the Reiter Syndrome

Panousi S., Kapellari A., Stavropoulos P.G.

### Summary

Reiter syndrome is the eponym used to describe a syndrome classically defined as the clinically triad of arthritis, conjunctivitis, and nongonococcal urethritis first described by Han Reiter in 1916. It is strongly associated with HLA B27, which is present in more than 80% cases. It has an incomplete form in which only two typical findings are required for the diagnosis.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Περιφερική αρθρίτιδα, μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, σύνδρομο Reiter

**KEY WORDS** • Peripheral arthritis, non gonococcal urethritis, conjunctivitis, Reiter syndrome

Το σύνδρομο Reiter χαρακτηρίζεται από περιφερική αρθρίτιδα διαρκείας μεγαλύτερης του ενός μήνα που συνοδεύεται από ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα ή διάρροια. Επιπλέον παρατηρούνται διαβρώσεις στους βλεννογόνους, κυκλοτερής βλαντίτιδα, και βλεννοραγική κερατοδερμία. Θεωρείται μέρος της οικογενείας των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, σύνδρομο Reiter), οι οποίες επιβαρύνονται παθογενετικά από βακτηριακή εξωαρθρική λοίμωξη, επί εδάφους ενός υπόπτου γονίδιου.<sup>1</sup>

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι δύσκολο να δοθούν ακριβή επιδημιολογι-

κά στοιχεία λόγω της πολυμορφίας των κλινικών εκδηλώσεων και της λοιμώδους συμμετοχής, αλλά παρόλα αυτά η συχνότητα είναι περίπου τρία με τέσσερα στα 100.000 περιστατικά.<sup>2</sup> Παρατηρούνται δυο μορφές: επιδημική ή μεταδυσεντερική μορφή που ακολουθείται από λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος και η ενδημική σεξουαλικά μεταδιδόμενη μορφή με προσβολή του ουρογεννητικού συστήματος. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν ότι το σύνδρομο μαζί με την HIV λοίμωξη αποτελεί μέρος του "συνδρόμου HIV συνδεδεμένου με ρευματική νόσο".<sup>3</sup>

Η ηλικία έναρξης της νόσου είναι μεταξύ 20 και 30 ετών. Αναφέρεται μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες εκτός από την μεταδυσεντερική μορφή που παρουσιάζεται εξίσου και στα δυο φύλα.<sup>4</sup>

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Υπάρχει μεγάλη συσχέτιση της νόσου με το HLA-B27,<sup>1-2</sup> αν και δεν ανευρίσκεται σε όλους τους ασθενείς, και ερευνάται η πιθανή συσχέτιση με άλλους γενετικούς παράγοντες σε ορισμένους πληθυσμούς. Οι HLA-B27 αρνητικοί ασθενείς παρουσιάζουν μικρότερης βαρύτητας συμπτωματολογία, με αποτέλεσμα ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις.<sup>5</sup>

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Μεγάλη ποικιλία από διάφορα είδη βακτηρίων εμπλέκονται στη παθογένεια της νόσου. Η πιο συχνή μορφή είναι η μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα που προκαλείται από *Chlamydia trachomatis* ενώ και στη μεταδυσεντερική μορφή εμπλέκονται η *Shigella*, η *Salmonella*, το *Campylobacter*, και η *Yersinia*.<sup>6</sup> Οι μικροοργανισμοί που εμπλέκονται στη παθογένεια της νόσου, δεν μπορούν να καλλιεργηθούν από το αρθρικό υγρό και από τον αρθρικό υμένα, αλλά όμως τελευταίες μελέτες έδειξαν, ότι κάποια βακτήρια μπορεί να επιβιώσουν στον αρθρικό υμένα, με αποτέλεσμα να τίθεται θέμα τροποποίησης των μέχρι τώρα διαγνωστικών κριτηρίων.<sup>7</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Συνήθως η επιπεφυκίτιδα και η αρθρίτιδα ξεκινούν 1 με 3 εβδομάδες από την έναρξη της ουρηθρίτιδας ή της διάρροιας.<sup>10</sup> Είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί εάν η αρθρίτιδα είναι μεταφροδισιακού ή μεταδυσεντερικού τύπου, γιατί δεν είναι σπάνιο για έναν ασθενή με μεταδυσεντερική μορφή, να παρουσιάσει στείρα ουρηθρίτιδα μετά από 1 με 2 εβδομάδες από την εκδήλωση της διάρροιας. Επίσης παρατηρείται χαμηλός πυρετός, απώλεια βάρους και αδιαθεσία.

## ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ

Παρατηρείται ασύμμετρη ολιγοαρθρική αρθρίτιδα που αφορά τα γόνατα, τις ποδοκνημικές και τις μικρές αρθρώσεις των ακρών ποδών, οίδημα των δακτύλων χεριών-ποδιών με μετρία έως σοβαρή φλεγμονή. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η τενοντίτιδα καθώς και το άλγος της πτέρνας που παρατηρείται μετά την αποδρομή της Αχιλλείου τε-

νοντίτιδας.<sup>11</sup> Η αξονικού τύπου προσβολή χαρακτηρίζεται από άλγος, που αντανακλά στους μηρούς, γλουτούς και φλεγμονή της ιερολαγόνιας άρθρωσης. Συχνά είναι μονόπλευρη και επιδεινώνεται τις πρωινές ώρες, καθώς και στις ώρες ανάπαυσης.<sup>12</sup>

## ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Στα πλαίσια της συμμετοχής του δέρματος στο σύνδρομο, σημειώνονται:

**Κυκλοτερής βαλανίτιδα:** αβαθείς διαβρώσεις με ερπυστικά μικροφλυκταινώδη χείλη σε μη περιτομηθέντες, εφελκιδωποιημένες και/ή υπερκερατωσικές πλάκες σε περιτομηθέντες (ψωριασιόμορφες) στο 25% των ασθενών. Επίσης, ερυθρηματολεπιδώδες ψωριασιόμορφες πλάκες στο τριχωτό της κεφαλής στους αγκώνες και στους γλουτούς.

Ακόμη χαρακτηριστική θεωρείται η **βλεννοραγική κερατοδερμία:** καστανέρυθρες βλατίδες η κηλίδες που ορισμένες φορές φέρουν φυσαλίδες με τάση μεγέθυνσης στις παλάμες και στα πέλματα. Το κέντρο των βλαβών καθίσταται φλυκταινώδες και/ή υπερκερατωσικό, δηλαδή μοιάζουν με όστρακο. Τα νύχια παρουσιάζουν υπονύχιες φλύκταινες, λέπτυνση δίκην “κορυφής οροσειράς” ενώ τα βόθρια συνήθως απουσιάζουν (Εικόνες 1 και 2).

Τέλος, επιφανειακές διαβρώσεις με ερυθρηματώδη βάση παρουσιάζονται στη γλώσσα, και στην σκληρή υπερώα.<sup>13</sup>

## ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η κλινική συμπτωματολογία συνίσταται στην παρουσία ορώδους βλεννοπυώδους εκκρίματος από την ουρήθρα με δυσουρία, αίσθημα καύσου. Συχνά μπορεί να συνυπάρχει ουρηθρίτιδα και προστατίτιδα. Λιγότερο συχνά παρατηρείται υπερηβικό άλγος με αιμορραγική κυστίτιδα, Στις γυναίκες εμφανίζεται τραχηλίτιδα ή σαλπγγίτιδα.

## ΟΦΘΑΛΜΟΙ

Αμφοτερόπλευρη επιπεφυκίτιδα ήπιας μορφής, με φωτοφοβία. Πιο σπάνια εμφανίζεται ετερόπλευρη ιρίτιδα που συνδυάζεται με προσβολή της ιερολαγόνιας άρθρωσης.<sup>14</sup>

**Εικόνα 1** – Foot lesions (American Academy of Dermatology, 1987).



## ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ήπια διάρροια σύντομης χρονικής διάρκειας, αν και περιστασιακά μπορεί να είναι βαριάς μορφής και παρατεταμένη. Η επιδημική δυσεντερική μορφή μπορεί να εμφανιστεί με οζώδες ερύθημα και ανευρίσκεται *Yersinia*. Πάντως το οζώδες ερύθημα είναι πιο συχνό στην Σκανδιναβία και ιδιαίτερα στις γυναίκες με HLA-B27 αρνητικό και η μετρία συμμετοχή των αρθρώσεων.<sup>15</sup>



**Εικόνα 2** – HIV disease. (Skin and Mucous Membrane Manifestations American Academy of Dermatology, 1991).

## ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα,<sup>16</sup> ανεπάρκεια αορτής, παράταση του PR διαστήματος, αποτελούν τα συνηθέστερα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα. Τέλος, έχουν περιγραφεί κρανιακές και περιφερικές νευροπάθειες.<sup>17</sup>

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η βακτηριακή λοίμωξη θα πρέπει να ερευνηθεί με τις ακόλουθες εργαστηριακές εξετάσεις: Καλλιέργεια ουρηθρικού ή τραχηλικού εκκρίματος, παρακέντηση αρθρικού υμένα, γενική εξέταση αίματος και παρασιτολογική κοπράνων.

Στην γενική αίματος παρατηρείται αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση. Από τον ορολογικό έλεγχο απαιτείται προσδιορισμός τίτλου αντιπυρηνικών αντισωμάτων, ρευματοειδή παράγοντα, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ταχύτητας καθίζησης, αποκλεισμός HIV λοίμωξης.

Στην παρακέντηση αρθρικού υμένα ανευρίσκεται μεγάλος αριθμός από πολυμορφοπύρρηνα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα.<sup>18</sup>

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση μπορεί να είναι εύκολη σε έναν νέο άνδρα μετά από πρόσφατη σεξουαλική έκθεση: εμφάνιση μη γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας και παρουσία της κλασικής τριάδας των συμπτωμάτων. Όμως το μεγάλο φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων, η προσβολή των αρθρώσεων και η οροαρνητική σπονδυλοαρθρίτιδα δυσκολεύουν τη διάγνωση.<sup>8</sup> Η γονοκοκκική αρθρί-

τιδα είναι η σημαντικότερη νοσολογική οντότητα, από την οποία θα γίνει διαφορική διάγνωση (αιφνίδια εμφάνιση) και γι' αυτό είναι αναγκαία η έγκαιρη ανεύρεση της αίτιας της μικροβιακής λοίμωξης. Η ψωρίαση παλαμών-πελμάτων δυσκολεύει την διάγνωση σε σχέση με την βλεννορραγική κερατοδερμία, αν και στην ψωρίαση σπάνια προσβάλλονται οι βλεννογόνοι.<sup>9</sup>

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση του συνδρόμου ποικίλλει ιδιαίτερα όταν το HLA-B27 ανευρίσκεται θετικό. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν στους 6 μήνες, αλλά πάνω από το 50% των ασθενών παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια αρθρίτιδας. Επιπρόσθετα οι ασθενείς με τενοντίτιδα σε ένα ποσοστό 30% με χλαμυδιακή λοίμωξη δεν παρουσιάζουν ύφεση των συμπτωμάτων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Την καλύτερη πρόγνωση παρουσιάζει η μεταδυσεντερική μορφή.<sup>19</sup>

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επειδή η λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis* είναι συχνά ασυμπτωματική στις γυναίκες συνίσταται η θεραπεία με δοξυκυκλίνη και σιπροφλοξασίνη μετά από καλλιέργειες, οι οποίες θα ληφθούν από τις ασθενείς. Στη μεταδυσεντερική μορφή συνήθως δεν χορηγούνται αντιβιοτικά. Σχετικά με την προσβολή των αρθρώσεων χορηγούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή/και σε συνδυασμό με σουλφασαζίνη. Για σύντομο χρονικό διάστημα μπορούν να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή.

Δεύτερης εκλογής θεραπευτικές προτάσεις: Μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη. Πρόσφατα χρησιμοποιήθηκαν βιολογικοί παράγοντες, κυρίως κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α) και συγκεκριμένα το infliximab και το etanercept που έδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα, στην θεραπεία του συνδρόμου Reiter παρόμοια με αυτά της ψωριασικής αρθρίτιδας, αποτελώντας μια νέα ενδιαφέρουσα θεραπευτική πρόταση. Για τη συγκεκριμένη θεραπευτική πρόταση υπάρχει και δική μας κλινική εμπειρία.<sup>20</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σταυρόπουλος ΠΓ, Κωστάκης Π, Παναγιωτόπουλος Α, και Πετρίδης Α. Σύνδρομο Reiter στο Αφροδισιολογία Ι.Δ. Στρατηγού. Αθήνα 2004. Εκδ. Παρισιάνου σελ. 911-21.
2. Fan PT, Yu DTY, Reiter's syndrome. In: Kelley WN, Harris ED jr, Ruddy S, et al., eds. Textbook of rheumatology, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 961.
3. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, et al. The occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. Ann Intern Med 1987; 106:19.
4. Michet CJ, Machado EBV, Ballard DJ, et al. Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980. Arthritis Rheum 1988; 31:428.
5. Arnett FC, Hochberg MC, Bias WB. Cross-reactive HLA antigens in B27-negative Reiter's syndrome and sacroiliitis. Johns Hopkins Med J 1977; 141:198.
6. Amor B. Reiter's syndrome: diagnosis and clinical features. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24:677-95.
7. Inman RD, Whittum-Hudson JP, Schumacher HR, et al. Chlamydia and associated arthritis. Cur Opin Rheumatol. 2000; 12:254-62.
8. Keat AC, Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. N. Engl J Med 1983; 309:1606.
9. Weinberger HS, Ropes MW, Kulka JP, et al. Reiter's syndrome, clinical and pathologic observations. Medicine 1962; 41:35.
10. Lahesmanaa-Rantala R, Toivanen A. Clinical spectrum of reactive arthritis. In: Toivanen A, Toivanen P, eds. Reactive arthritis. Boca Raton, FL.: CRC Press, 1988: 1-3.
11. Fox R, Calin A, Gerber RC, et al. the chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome: an analysis of 131 consecutive patients. Ann Intern Med 1979; 91:190.
12. Resnik D. Reiter's syndrome. In: Resnik D, Niwayama G, eds. Diagnosis of bone and joint disorders, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1110-26p.
13. Winchester R, Cutaneous manifestations of multisystem diseases: Reiter's syndrome. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al., eds. Dermatology in general medicine, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1993:1769-76.
14. Belz J, Breneman DL, Nordlund W, et al. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. J Am Acad Dermatol 1989; 20:898.
15. Granfors K, Jalkanen S, von Essen R, et al. Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis. N Engl J Med 1989; 320:216.
16. Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, et al. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. Am J Med 1988; 85:12.
17. Oates JK, Hancock JAH. Neurological symptoms and lesions occurring in the course of Reiter's disease. Am J Med Sci 1959; 238:79.
18. Franks Jr. AG. Inflammatory arthritis of the knee. In: Insall J, ed. Surgery of the knee. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001: 1089-102.
19. West SG, Lawless OJ. The chronic disability of Reiter's syndrome in the US Army. Arthritis Rheum 1981; 24:578.
20. Σταυρόπουλος ΠΓ, Κωστάκης Π, Παναγάκης Π, Πετρίδης Α. Χορήγηση infliximab σε ασθενείς με σύνδρομο Reiter. Υπό κρίση για δημοσίευση.

**Αθήνηλογραφία: Σταυρόπουλος Π.Γ.**

Ανοσοδερματολογικό Εργαστήριο  
Ι. Δραγούμη 5, 16121 Καισαριανή  
e-mail: pgstavropoulos@in.gr

Ελέγξτε τον  
κνησμό,

δαμάστε το  
έκζεμα

 **Protopic®**  
(tacrolimus 0.03%, 0.1% ointment)

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Protopic 0,03% αλοιφή, Protopic 0,1% αλοιφή **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** 1g αλοιφής Protopic 0,03% περιέχει 0,3 mg τακρόλιμους ως τακρόλιμους μονοϋδρική (0,03%). 1g αλοιφής Protopic 0,1% περιέχει 1,0 mg τακρόλιμους ως τακρόλιμους μονοϋδρική (0,1%). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Protopic 0,03% αλοιφή, Protopic 0,1% αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή, **ΚΑΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ** Θεραπευτικές ενδείξεις Protopic 0,03% αλοιφή, θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή, θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) που δεν απαντούν ικανοποιητικά σε συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή, Αντενδεδείχτες Υπερευαισθησία στις μακρολίδες γενικώς, στην τακρόλιμους ή σε κάποιο από τα εκδόχα. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή. Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με αλοιφή Protopic στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών, ιδιαίτερα των μικρότερων και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπό όλην όταν συνταγογραφείται γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.1). Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopic πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένιο (PUVA), (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι κηλίδες πρέπει να δίνονται στους ασθενείς τους οδηγίες για τις κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο υφασμάτινο. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήγους ή προκακοήγους. Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopic. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να είναι. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protopic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλό έρπη (επιχειλής έρπη), ανεμευλοιοειδές εξάνθημα Kaposi). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic. Σε μακροχρόνια θεραπεία (δηλαδή, πέρα της περιόδου κάποιων ετών), είναι άγνωστη η πιθανότητα για τοπική ανοσοκαταστολή (με πιθανή συνέπεια λοιμώξεις ή δερματικές κακοήγους) (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Protopic περιέχει τη δραστική ουσία τακρόλιμους, έναν αναστολέα καλινευρίνης. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλινευρίνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοήγιων. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήγιων, περιλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντική επί-πεδα συστηματικής τακρόλιμους. Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές είχαν σχέση με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικά. Οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. συστηματική θεραπεία με τακρόλιμους) κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν λεμφώματα, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν Protopic και που έχουν εμφανίσει λεμφαδενοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί ότι αποκαταστήθηκε η λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνηθεί και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protopic πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοπυρήνωση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να αποκομίζεται τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό. Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protopic υπό κλειστή επίδεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίδεση. Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στα χέρια. Η τακρόλιμους μεταβολίζεται εύκολα στο ήπαρ και πωρ όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2). Η χρήση της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας της σταθερά αυξανόμενης συστηματικής απορρόφησης της τακρόλιμους. Η ασφάλεια της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετικώς ερυθροδερμία δεν έχει εξακριβωθεί. Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2). **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίσθηκε κάποιο τύπο ερεθισμού του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίσθηκαν αίσθημα καούσου και κνησμός συνήθως ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερόδημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχου ποτού) ήταν συχνή. Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θλακίτιδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα. Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10) όχι συχνές (> 1/1.000, < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Πολύ συχνές: Αίσθημα καούσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής Συχνές: Αίσθημα θερμότητας, ερέθισμα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Συχνές: Λοιμώξεις από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλό έρπη [επιχειλής έρπη]), ανεμευλοιοειδές εξάνθημα Kaposi) **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Συχνές: Φυλακίτιδα, κνησμός Όχι συχνές: Ακμή **Διαταραχές του νεφρικού συστήματος** Συχνές: Παραισθησία και Δυσαισθησία (υπεραισθησία, αίσθημα καούσου) **Διαταραχές του μεταβολισμού και της βρρύξης** Συχνές: Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών) **Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία:** Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Ροδόχρους ακμή. Μετά από την κυκλοφορία: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήγιων, συμπεριλαμβανομένου δερματικού, αιματογενούς, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.4). **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Astellas Pharma, GmbH Neumarkter Str. 61, D-81673 München Γερμανία **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/02/201/001, EU/1/02/201/002, EU/1/02/201/005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/02/2002 Ημερομηνία ανανέωσης: 20/11/2006. Α.Τ.: 36,61 C = 0,03% 30 g αλοιφή, 42,82 C = 0,1% 30 g αλοιφή.

και άνω) τα οποία δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Αντενδεδείχτες Υπερευαισθησία στις μακρολίδες γενικώς, στην τακρόλιμους ή σε κάποιο από τα εκδόχα. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή. Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με αλοιφή Protopic στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών, ιδιαίτερα των μικρότερων και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπό όλην όταν συνταγογραφείται γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.1). Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopic πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένιο (PUVA), (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι κηλίδες πρέπει να δίνονται στους ασθενείς τους οδηγίες για τις κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο υφασμάτινο. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήγους ή προκακοήγους. Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopic. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να είναι. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protopic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλό έρπη [επιχειλής έρπη]), ανεμευλοιοειδές εξάνθημα Kaposi). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic. Σε μακροχρόνια θεραπεία (δηλαδή, πέρα της περιόδου κάποιων ετών), είναι άγνωστη η πιθανότητα για τοπική ανοσοκαταστολή (με πιθανή συνέπεια λοιμώξεις ή δερματικές κακοήγους) (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Protopic περιέχει τη δραστική ουσία τακρόλιμους, έναν αναστολέα καλινευρίνης. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλινευρίνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοήγιων. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήγιων, περιλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντική επί-πεδα συστηματικής τακρόλιμους. Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές είχαν σχέση με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικά. Οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. συστηματική θεραπεία με τακρόλιμους) κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν λεμφώματα, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν Protopic και που έχουν εμφανίσει λεμφαδενοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί ότι αποκαταστήθηκε η λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνηθεί και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protopic πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοπυρήνωση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να αποκομίζεται τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό. Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protopic υπό κλειστή επίδεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίδεση. Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στα χέρια. Η τακρόλιμους μεταβολίζεται εύκολα στο ήπαρ και πωρ όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2). Η χρήση της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας της σταθερά αυξανόμενης συστηματικής απορρόφησης της τακρόλιμους. Η ασφάλεια της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετικώς ερυθροδερμία δεν έχει εξακριβωθεί. Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2). **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίσθηκε κάποιο τύπο ερεθισμού του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίσθηκαν αίσθημα καούσου και κνησμός συνήθως ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερόδημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχου ποτού) ήταν συχνή. Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θλακίτιδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα. Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10) όχι συχνές (> 1/1.000, < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Πολύ συχνές: Αίσθημα καούσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής Συχνές: Αίσθημα θερμότητας, ερέθισμα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Συχνές: Λοιμώξεις από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλό έρπη [επιχειλής έρπη]), ανεμευλοιοειδές εξάνθημα Kaposi) **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Συχνές: Φυλακίτιδα, κνησμός Όχι συχνές: Ακμή **Διαταραχές του νεφρικού συστήματος** Συχνές: Παραισθησία και Δυσαισθησία (υπεραισθησία, αίσθημα καούσου) **Διαταραχές του μεταβολισμού και της βρρύξης** Συχνές: Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών) **Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία:** Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Ροδόχρους ακμή. Μετά από την κυκλοφορία: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήγιων, συμπεριλαμβανομένου δερματικού, αιματογενούς, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.4). **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Astellas Pharma, GmbH Neumarkter Str. 61, D-81673 München Γερμανία **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/02/201/001, EU/1/02/201/002, EU/1/02/201/005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/02/2002 Ημερομηνία ανανέωσης: 20/11/2006. Α.Τ.: 36,61 C = 0,03% 30 g αλοιφή, 42,82 C = 0,1% 30 g αλοιφή.

 **astellas**

Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E.  
100 χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών - Λαμίας  
144 51 Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ.: 210 2812 640, Φαξ: 210-2835313  
www.astellas.com

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

# ΑΛΩΠΕΚΙΕΣ



Τοπική αναστολή  
των ανδρογόνων και ρύθμιση  
του ανοσιακού συστήματος  
Μοναδικά για αλωπεκίες γυναικών



ΕΟΦ: 68352



Κλινικά δοκιμασμένα  
στο Νοσοκομείο Συγγρός

WORLD PATENT



Αποκλειστική Διάθεση: ΙΝΠΑ Α.Ε.

17ης Νοεμβρίου 73, Βι.Πα. Πυλίας, Τ.Κ. 54352 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 951710, Κηφισίας 154, Τ.Κ. 15126, Αθήνα, Τηλ.: 210 8025014, Πληροφορίες: 2310 951709, e-mail: [info@inpa-gr.com](mailto:info@inpa-gr.com), [www.inpa-gr.com](http://www.inpa-gr.com)