

# Φωτοδυναμική θεραπεία: Βασικές αρχές λειτουργίας και ανασκόπηση των θεραπευτικών ενδείξεων

Σωτηρίου Ε.  
Απάλλα Ζ.  
Σωτηριάδης Δ.

Α' Παν/κή Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης

## Περίληψη

Η διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση των δερματικών νεοπλασιών, χρόνο με το χρόνο, καθιστά αναγκαία την ανάπτυξη νεώτερων θεραπευτικών μεθόδων που στοχεύουν όχι μόνο στην πλήρη ίαση των βλαβών, αλλά και στο ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα. Με γνώμονα το γεγονός αυτό, ελήγχθηκε η αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής τεχνικής στη θεραπεία διαφόρων κακοηθειών του δέρματος. Η τοπική φωτοδυναμική θεραπεία (PDT), χρησιμοποιώντας τη φυσιολογική οδό βιοσύνθεσης της αίμης και τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η φωτοευαισθητοποίηση, καταφέρνει την εκλεκτική καταστροφή των παθολογικών κυττάρων, διαφυλάσσοντας ταυτόχρονα τις περιβάλλουσες φυσιολογικές κυτταρικές δομές. Σ' αυτό το άρθρο γίνεται αναφορά στις εφαρμογές και τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα της PDT στη δερματολογία.

## *Photodynamic Therapy: Basic Principles and Review of the Clinical Results*

*Sotiriou E., Apalla Z., Sotiriadis D.*

## Summary

The growing incidence of cutaneous malignancies each year necessitates the development of new and more effective methods for the treatment of cancerous lesions, while assuring better cosmetic results and improving patient satisfaction. With that in mind, the use of topical photodynamic therapy (PDT) has been explored in the treatment of various cutaneous malignancies. Using the intrinsic cellular haem biosynthetic pathway and principles of photoillumination, topical PDT carries the goal of selectively targeting abnormal cells, while preserving the normal surrounding structures. This paper provides an overview of the various applications and data on the use of topical PDT in dermatology.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Φωτοδυναμική θεραπεία, πορφυρίνες, βασικοκυτταρικά επιθηλιώματα, ακτινικές κερατώσεις, νόσος Bowen

**KEY WORDS** • Photodynamic therapy, porphyrins, basal cell carcinoma, actinic keratoses, Bowen's disease

Ο συνδυασμός φωτός και χημικών ουσιών στη θεραπεία δερματικών νόσων είναι ευρέως διαδεδομένος. Μέσα στο πλαίσιο της συνδυασμένης χρήσης ακτινοβολίας και φαρμάκων αναδείχθηκε τα τελευταία χρόνια η φωτοδυναμική θεραπεία, η οποία αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο μοτέλο στην αντιμετώπιση διαφόρων όγκων, αλλά και

άλλων νοσημάτων. Η αξιοποίηση δύο ξεχωριστών μη τοξικών παραγόντων, της φωτοευαισθητοποιού ουσίας και του φωτός οδηγεί στην επιθυμητή καταστροφή των ιστών-στόχων. Η επέκταση της χρήσης, αυτής της σχετικά νέας θεραπευτικής μεθόδου σε πολλά δερματολογικά κέντρα ανά τον κόσμο και τα πολύ ενθαρρυντικά συμπεράσματα στα οποία καταλήγουν,

μας ώθησαν στην συγγραφή του άρθρου που δίνει μια περίληψη των βασικών αρχών της φωτοδυναμικής θεραπείας, τα τελευταία συμπεράσματα από την εφαρμογή της και προσδιορίζει τη θέση, την οποία καταλαμβάνει προς το παρόν στη δερματολογία.

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ PDT

Η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) είναι μια τεχνική δύο φάσεων κατά την οποία ακτινοβολούμε, με ασφαλείς (μη επιβλαβείς) δόσεις, την προσβεβλημένη, επιθυμητή περιοχή, αφού προηγουμένως την έχουμε καταστήσει ευαίσθητη στο ορατό φως.<sup>1,2</sup> Για να το πετύχουμε εφαρμόζουμε τοπικά ή χορηγούμε συστηματικά φωτοευαισθητοποιές ουσίες, που παρότι προσλαμβάνονται και από φυσιολογικούς ιστούς, έχουν την τάση να συσσωρεύονται και να παραμένουν επί μακρόν σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα όπως τα κακοήθη.<sup>3,4,5</sup> Αυτή η "επιλεκτική" παραγωγή φωτοδυναμικά ενεργών πορφυρινών στις νεοπλασματικές βλάβες συγκριτικά με τους περίξ υγιείς ιστούς, πιθανά οφείλεται σε διαφορές στους κυτταρικούς μηχανισμούς πρόσληψης των ουσιών (ίσως λόγω έκφρασης διαφορετικών διαμεμβρανικών μορίων μεταφοράς),<sup>6</sup> στη δραστηριότητα των ενζύμων που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της αίμης,<sup>7</sup> στη διαθεσιμότητα του σιδήρου,<sup>8</sup> στην ποιότητα της κερατίνης στοιβάδας, καθώς και στις διαφορές της ιστικής διεισδυτικότητας και βιοδιαθεσιμότητας των εφαρμοζόμενων παραγόντων.<sup>9,10</sup>

Η φωτοδυναμική δράση απαιτεί την παρουσία και αλληλεπίδραση τριών στοιχείων: της φωτοευαισθητοποιού ουσίας, του φωτός και του οξυγόνου.<sup>1,3,11</sup> Στο πρώτο στάδιο της διαδικασίας γίνεται απορρόφηση ενός φωτονίου από την φωτοευαισθητοποιού ουσία, προκαλώντας τη μετάβαση ενός μορίου της από τη βασική, στην εξαιρετικά ασταθή διεγερμένη κατάσταση, με ημιπερίοδο ζωής από  $10^{-6}$  ως  $10^{-9}$  sec. Στη συνέχεια είτε επανέρχεται πίσω στη βασική κατάσταση, με επακόλουθη εκπομπή φωτός με τη μορφή φθορισμού, είτε μεταπίπτει στη μακροβιότερη ( $10^{-3}$  sec) τριπλή διεγερμένη κατάσταση, με μετατροπή της φοράς του πλεκτρονίου. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα στους όγκους είναι καλύτερο όταν χρησιμοποιούνται ουσίες με μακρά ημιπερίοδο της τριπλής διεγερμένης κατάστασης. Η αλληλεπίδραση της ευαισθητοποιού ουσίας με τα περιβάλλοντα μόρια έχει ως αποτέλεσμα δύο τύπους φωτοοξειδωτικής αντίδρασης. Στην πρώτη, πλεκτρόνια ή άτομα υδρογόνου

μεταφέρονται και δημιουργούν διάφορους τύπους ριζών από τη φωτοευαισθητοποιού ουσία ή το υπόστρωμα. Οι ενδιάμεσες αυτές ενώσεις αντιδρούν με το  $O_2$  και ξεκινούν έναν καταρράκτη αλυσιδωτών αντιδράσεων παραγωγής ενεργών ελευθέρων ριζών (ROS), όπως το μονήρες οξυγόνο ( $^1O_2$ ), η υδροξυλική ρίζα, το ανιόν υπεροξειδίου και το υπεροξείδιο του υδρογόνου, τα οποία ασκούν κυτταροτοξική δράση.

Ο δεύτερος μηχανισμός ξεκινάει με μια διαδικασία ενεργής μεταφοράς από τη βασική κατάσταση οξυγόνου, οδηγώντας στο σχηματισμό μονήρους οξυγόνου  $^1O_2$  και την επιστροφή της ουσίας στο βασικό επίπεδο ενέργειας. Και οι δύο μηχανισμοί λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα και είναι συνεργικοί. Η *in situ* δημιουργία του  $^1O_2$  μέσω του δεύτερου μηχανισμού κατέχει κεντρικό ρόλο στη φωτοδυναμική κυτταροτοξικότητα, λόγω της υψηλής αλληλεπίδρασης του  $^1O_2$  με διάφορα βιομόρια.<sup>1,12,13</sup>

Η πλειονότητα των παραγόμενων φωτοευαισθητοποιών ουσιών είναι λιπόφιλες και συγκεντρώνονται κυρίως στις μεμβράνες,<sup>14</sup> τόσο του κυτταροπλάσματος, όσο και των μιτοχονδρίων,<sup>15</sup> τις οποίες τελικά καταστρέφουν. Ευαίσθητα στη δράση της PDT είναι επίσης τα μικροσωληνάρια και η άτρακτος, δομές απαραίτητες για τη διενέργεια της μιτωτικής διαδικασίας. Τελικό αποτέλεσμα είναι ο κυτταρικός θάνατος με νέκρωση και απόπτωση.<sup>14,15,16</sup> Πρέπει να τονισθεί πως παρότι κατά τη διενέργεια της θεραπείας παράγονται κυτταροτοξικά μόρια οξυγόνου στους ιστούς, η μεταλλαξιόγόνος δράση τους στο DNA είναι μηδαμινή λόγω του πολύ μικρού χρόνου ζωής τους (ακτίνα δράσης μόλις 0,01μm). Η καταστροφική δράση της PDT δεν περιορίζεται μόνο στον όγκο αλλά αφορά και στο υποστηρικτικό δίκτυο νεοαγγειώσής του.

Οι βασικές αρχές λειτουργίας της PDT είναι γνωστές στη δερματολογία από παλιά. Από τις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα είχε παρατηρηθεί η ευεργετική επίδραση της πλιακής ακτινοβολίας σε βλάβες δερματικών νοσημάτων, όπως τα επιθηλώματα, η ψωρίαση, ο κοινός λύκος, η ποικιλόχρους πιτυρίαση κ.α, στις οποίες προηγούμενα εφαρμοζόταν εωσίνη και ερυθρομυκίνη. Ωστόσο, η έλλειψη ικανών και ασφαλών φωτοευαισθητοποιών μέσω, καθώς και ισχυρών, συγκεκριμένου μήκους κύματος, φωτεινών πηγών, έκαναν την κλινική εφαρμογή της μεθόδου αδύνατη.<sup>17</sup>

Αργότερα, στη δεκαετία του '70 αναζωπυρώθηκε το ενδιαφέρον για την τεχνική με την ανακάλυψη και τη διάθεση ενός παραγώγου της αίμης (haemato porphyrin derivative, HpD) και της κεκαθαρωμένης, λυοφιλικής του μορφής, του porphyrin sodium (Photofrin,

Axcan Pharma Inc., Birmingham, AL, USA). Η ενδοφλέβια χορήγηση των δύο αυτών σκευασμάτων αποδείχθηκε αποτελεσματική στη θεραπεία των μη μελανωτικών όγκων του δέρματος και των δερματικών μεταστάσεων του καρκίνου του μαστού. Δυστυχώς όμως, η παρατεταμένη και γενικευμένη φωτοτοξικότητα που προκαλούσαν, περιόρισε τη χρήση τους στις ανθεκτικές ή με αντένδειξη για χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία, περιπτώσεις.<sup>18</sup>

Μόλις το 1990 η έρευνα στην PDT κατάφερε να πιστοποιήσει/κατοχυρώσει απλές, ασφαλείς και δραστικές τεχνικές που βασίζονται στη τοπική εφαρμογή του 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA) και του μεθυλαμινολεβουλινικού οξέος, MAL (Metvix, Galderma, France).<sup>3,19</sup> Την ίδια περίοδο παρήχθησαν και άλλες, "δεύτερης γενιάς", φωτοευαισθητοποιές ουσίες, όπως οι βενζοπορφυρίνες, οι φθαλοκυανίνες, οι χλωρίνες και οι πορφυκίνες. Πρόκειται για συνθετικές, καθαρές χημικές ενώσεις, με εκλεκτική και ασφαλή δράση, που σε αντίθεση με τις πρόδρομες μορφές τους προκαλούν μικρότερης διάρκειας φωτοευαισθησία, λόγω του βραχύτερου χρόνου ημιζωής.<sup>20</sup>

## ΜΕΣΑ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η ποιότητα των φωτοευαισθητοποιών ουσιών είναι σημαντική για την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας. Η χημική καθαρότητα, η ικανότητα της εκλεκτικής εντόπισης στο νεοπλασματικό ιστό, ο βραχύς ενδιάμεσος χρόνος από τη χορήγηση ως τη

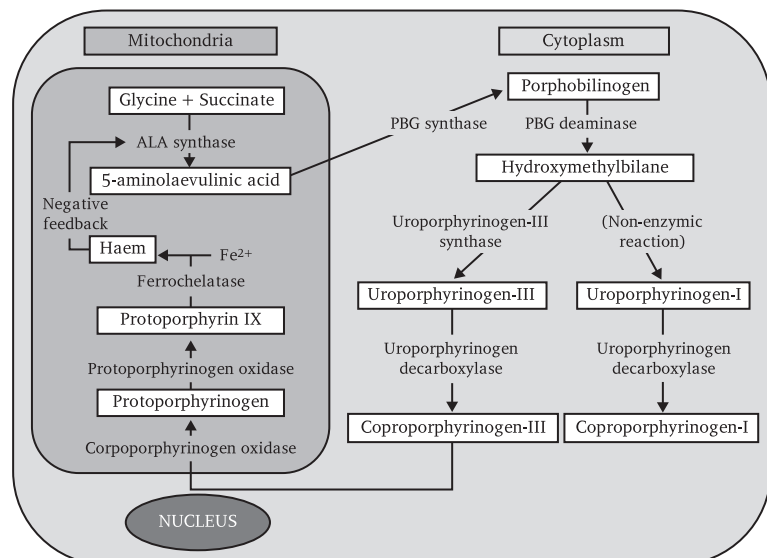
μέγιστη συγκέντρωσή τους στους ιστούς, ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής, η ενεργοποίηση σε μήκη κύματος με ιδανική ιστική διείσδυση και η απουσία τοξικότητας, είναι τα χαρακτηριστικά που καθορίζουν τον ιδανικό φωτοευαισθητοποιό παράγοντα.<sup>2,3</sup>

Ο χρόνος που μεσολαβεί από την εφαρμογή του φαρμάκου ως την επαρκή συγκέντρωσή του στη θέση της βλάβης, καθορίζει και το μεσοδιάστημα της αναμονής μέχρι την ακτινοβολήση. Ο χρόνος αυτός εξαρτάται τόσο από την ποιότητα της χρησιμοποιούμενης ουσίας, όσο και από το είδος της βλάβης. Τα νεώτερα σκευάσματα διακρίνονται από χρόνους μέγιστης συγκέντρωσης στους ιστούς-στόχους της τάξης μερικών ωρών, διατηρώντας το συγκεκριμένο μεσοδιάστημα μέσα σε πρακτικά χρονικά όρια.<sup>5</sup>

Παρότι έχει μελετηθεί πολύ μεγάλος αριθμός συστηματικά χορηγούμενων "δεύτερης γενιάς" φωτοευαισθητοποιών ουσιών, για λόγους οικονομίας χώρου, θα περιοριστούμε στην περιγραφή αυτών που χρησιμοποιούνται ευρύτερα σήμερα τοπικά στη φωτοδυναμική θεραπεία.

## Τοπικά μέσα φωτοευαισθητοποίησης: 5-αμινολεβουλινικό οξύ (ALA) και μεθυλαμινολεβουλινικό οξύ (MAL).

Το 5-αμινολεβουλινικό οξύ δεν είναι ευαισθητοποιό από μόνο του. Οφείλει τη δραστηριότητά του στην φωτοευαισθητοποιό ουσία πρωτοπορφυρίνη-IX (Pp IX), στην οποία μεταβολίζεται αφού εισέλθει στη φυσιολογική οδό βιοσύνθεσης της αίμης (Εικόνα 1).<sup>19</sup>



Εικόνα 1 – Φυσιολογική οδός βιοσύνθεσης της αίμης.

Το ALA είναι υδρόφιλο μόριο και εισέρχεται στα κύτταρα μέσω ενεργητικών μηχανισμών πρόσληψης, στους οποίους περιλαμβάνονται διάφορα διαμεμβρανικά μόρια μεταφοράς, όπως το εξαρτώμενο από την σχέση  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  β-αμινοξύ και οι μεταφορείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Μετά την είσοδό του στο κυτταρόπλασμα το ALA εισέρχεται στον κύκλο βιοσύνθεσης της αίμης και μέσω μιας σειράς αντιδράσεων καταλήγει να μεταβολισθεί σε Pp IX.<sup>5</sup> Η ενσωμάτωση του σιδήρου στην τετραπυρολική δομή, γίνεται στην τελική φάση της διαδικασίας και καταλύεται από το ένζυμο φεροχπλάταση, που βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης των μιτοχονδρίων. Σε περίπτωση περίσσειας παραγόμενης Pp IX, όπως συμβαίνει μετά την εφαρμογή ALA, έχουμε διάχυση αυτής από τα μιτοχόνδρια στο ενδοπλασματικό δίκτυο και την κυτταροπλασματική μεμβράνη, με επακόλουθη κυτταρική βλάβη, μετά από έκθεση σε ακτινοβολία. Η τελική συγκέντρωση της Pp IX και των ενδιάμεσων μεταβολιτών, εξαρτάται άρρηκτα από τη δράση της φεροχπλάτασης και τη διαθεσιμότητα σιδήρου. Η αναλογία της παραγόμενης από το ALA πορφυρίνης, στα κακοήθη και προκακοήθη κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά, είναι σημαντικά μεγαλύτερη, αγγίζοντας σε κάποιες περιπτώσεις και το 10:1.<sup>1,6,7,8</sup>

Πλιν του 5-ALA, έχει μελετηθεί μεγάλος αριθμός παραγώγων του (με προσθήκη μεθυλ-, έξυλ-, έπτυλ-, και όκτυλ- ομάδες). Η προσθήκη των συγκεκριμένων ομάδων αυξάνει τη λιποφιλική ικανότητα του μορίου, επιτυγχάνοντας αυξημένη συγκέντρωση πορφυρινών. Ένα από τα εγκεκριμένα και εκτενώς χρησιμοποιούμενα παράγωγα του 5-ALA είναι ο μεθυλεστέρας του, μεθυλαμινολεβουλικό οξύ (MAL).

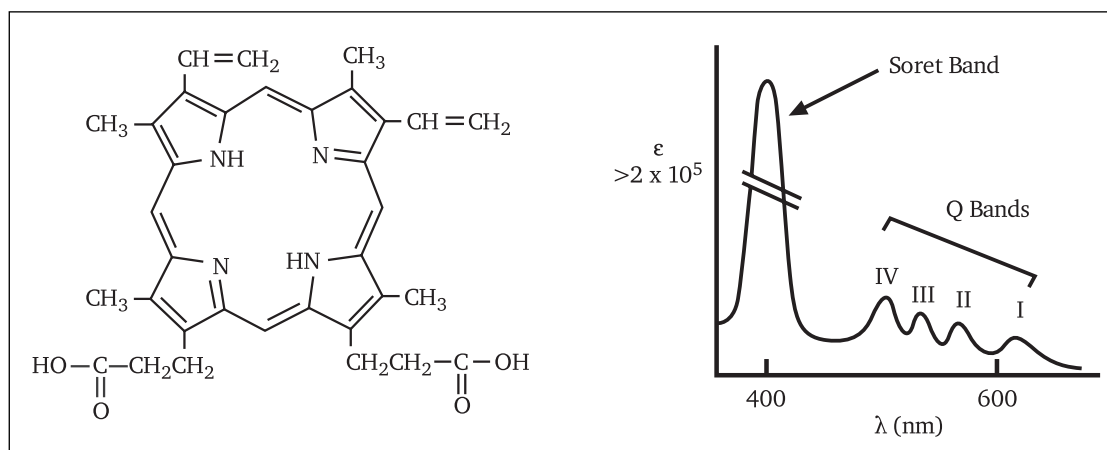
Όπως φαίνεται στην εικόνα 2, η μέγιστη απορρόφηση της Pp IX λαμβάνει χώρα στα 405 nm (Soret

Band), ενώ άλλες τέσσερις μικρότερες αιχμές εμφανίζονται στα 510, 545, 580 και 630nm (Q Bands). Αν και οι Q Bands είναι κατά 10 ως 20 φορές μικρότερες σε απορρόφηση από αυτή της Soret Band, στις περισσότερες κλινικές μελέτες χρησιμοποιούνται τα μήκη κύματος του ερυθρού φωτός (625-633 nm), το οποίο επιτυγχάνει μεγαλύτερο βάθος διείσδυσης στους ιστούς. Ωστόσο, και το πράσινο και μπλε φως (417 nm) αποδεικνύονται εξίσου αποτελεσματικά με το κόκκινο στη θεραπεία των ακτινικών κερατιάσεων, ενώ θεωρούνται και λιγότερο επώδυνα.<sup>3</sup>

## ΦΩΤΕΙΝΕΣ ΠΗΓΕΣ

Η φωτοδυναμική θεραπεία των δερματικών νεοπλασιών σε σχέση με εκείνες των εσωτερικών οργάνων είναι απλούστερη λόγω της εύκολης προσπέλασης του δέρματος, επιτρέποντας τη χρήση οποιασδήποτε φωτεινής πηγής με το επιθυμητό φάσμα.

Οι διαθέσιμες φωτεινές πηγές για τη φωτοδυναμική θεραπεία χωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες: τις συμβατικές πηγές φωτός και τα λέιζερ. Οι πρώτες διακρίνονται στις λυχνίες πυρακτώσεως, στις λυχνίες βολταϊκού τόξου υψηλής πίεσης, στις λυχνίες βολταϊκού τόξου χαμηλής πίεσης και στις φωτοδιόδους (Πίνακας 1). Η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από ορισμένα φωτοφυσικά χαρακτηριστικά, όπως το φάσμα εκπομπής, το εύρος του ακτινοβολούμενου πεδίου και η σταθερότητα της έντασης της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας. Έχει λάβει χώρα μεγάλος αριθμός μελετών που αξιολογεί τα επιμέρους χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων φωτεινών πηγών, πιστοποιώντας τις ενδείξεις και την αποτελεσματικότητα της κάθε μιας.<sup>21-25</sup>



Εικόνα 2 – Χημική δομή και φάσμα απορρόφησης της αίμης.

Πίνακας 1	Διαθέσιμες φωτεινές πηγές και επιμέρους χαρακτηριστικά				
	Τύπος φ. πηγής	Κατηγορία	Μήκος κύματος λ (nm)	Απόδοση (mW cm <sup>-2</sup> )	Μέγιστο πεδίο Διάμετρος (cm)
Laser	Argon dye		630	10-500	10
	Copper vapour dye		630	10-500	10
	Nd:YAG-KTP dye		630	10-500	10
	Semiconductor diode		630 ± 5	10 -500	10
LED array	PRP 100		630 ± 5	<150	4
Xenon arc	Paterson PTL		630 ± 15 (filter)	10 - 130	8
Metal halide Tugsten/halogen	Waldmann 1200		600-750	10-200	15
	Projector (modified)		570 - 1100	< 200	~ 15
Fluorescent	Photocure Curelight		570 - 670	<150	5.5
	DUSA Blu-U		417 ± 5	10	>20

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα ο Hermann von Tarpeiner καθιέρωσε τον όρο "φωτοδυναμική αντίδραση" για να περιγράψει τη φωτοχημική διαδικασία της απορρόφησης του φωτός από τη φωτοευαίσθητοποιού ουσία και την επακόλουθη δημιουργία δραστικών μορίων οξυγόνου. Οι πρώτοι ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε η PDT έπασχαν από κοινό λύκο και δερματικά επιθηλώματα. Ωστόσο, χρειάστηκε να περάσουν 80 περίπου χρόνια μέχρι η PDT να μελετηθεί εκτενώς και να αντιμετωπισθεί ως μία νέα και πολλά υποσχόμενη θεραπευτική πρακτική στη δερματολογία.<sup>17</sup> Πρόσφατα κυκλοφόρησαν δύο εμπορικά σκευάσματα σε μορφή κρέμας (Metvix της Galderma, και Levulan Kerastick της Dusa Pharmaceuticals Inc.), που έχουν πάρει επίσημη έγκριση στη θεραπεία των ακτινικών κερατιάσεων, των επιπολής και οζωδών (πάχους <3 mm) βασικοκυτταρικών επιθηλωμάτων καθώς και της νόσου Bowen. Σε πειραματικές μελέτες και τα δύο σκευάσματα αποδεικνύονται αποτελεσματικά στη θεραπεία των μη μελανωτικών καρκίνων του δέρματος, καθώς και σε ικανό αριθμό άλλων πιθανών ενδείξεων, πέραν των ογκολογικών, όπως φλεγμονωδών και λοιμωδών δερματοπαθειών.<sup>18</sup>

Οι φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες έχουν μελετηθεί εκτενώς, οδηγώντας στην καθιέρωση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων χρήσης τους. Έτσι το σκεύασμα εφαρμόζεται στη βλάβη για τρεις ως δώδεκα ώρες πριν την ακτινοβολία, υπό κλειστή περίδεση και προστασία από το φως. Η ένταση της ακτινοβολίας

θα εξαρτηθεί τόσο από το είδος της ουσίας, όσο και από τη χρησιμοποιούμενη φωτεινή πηγή. Συχνότερα αναφέρονται τα 75 J/cm<sup>2</sup> με ερυθρό φως από υψηλής πίεσης φιλτραρισμένη φωτεινή πηγή, ή τα 37 J/cm<sup>2</sup> από λάμπα διοξίου με μέγιστη εκπομπή στα 632 nm. Τα λέπια και οι εφελκίδες που μπορεί να υπάρχουν στην επιφάνεια της βλάβης, απομακρύνονται με χημικό (κερατολυτικά σκευάσματα) ή μηχανικό τρόπο πριν την εφαρμογή της κρέμας, καθώς το πάχος του όγκου επηρεάζει σημαντικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα.<sup>29</sup>

## ΑΚΤΙΝΙΚΕΣ ΚΕΡΑΤΩΣΕΙΣ (ΑΚ) - ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Από πολλά σύγχρονα συγγράμματα, αλλά και όπως προκύπτει από τους ιστοπαθολογικούς ελέγχους, οι ακτινικές κερατώσεις θεωρούνται πλέον ως μια μορφή in situ ακανθοκυτταρικού επιθηλώματος.<sup>30,31</sup> Ως εκ τούτου, θεραπευτικά μέσα όπως η PDT που διασφαλίζουν την πλήρη ίαση της βλάβης και συνδυάζουν ένα άριστο κοσμητικό αποτέλεσμα, είναι πάντα ευπρόσδεκτα.

Σε Ευρωπαϊκή πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της PDT με χρήση μεθυλαμινολεβουλινικού οξέος (MAL- PDT) συγκριτικά με την κρυοχειρουργική, στη θεραπεία των ΑΚ. Ένα σύνολο 193 ασθενών, με συνολικό αριθμό 699 βλαβών, ολοκλήρωσε τη μελέτη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μία συνεδρία με MAL-PDT (η οποία επαναλήφθηκε σε μία εβδομάδα

στο 8% των περιπτώσεων), ή σε κρυοθεραπεία δύο χρόνων με υγρό άζωτο. Το MAL εφαρμόζονταν για χρονικό διάστημα 3 ωρών προ της ακτινοβολίας με ευρέως φάσματος ερυθρό φως (75 J/cm<sup>2</sup>). Ο επανέλεγχος γινόταν τρεις μήνες μετά τη θεραπεία. Η έκβαση με τη MAL-PDT ήταν πλήρης ύφεση στο 69% των βλαβών έναντι 75% αυτών με κρυοθεραπεία. Στις μικρού πάχους ΑΚ του τριχωτού της κεφαλής τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα (80% και 82%, για την PDT και την κρυοθεραπεία αντίστοιχα). Το αισθητικό αποτέλεσμα, όπως αξιολογήθηκε από τους ερευνητές, ήταν καλύτερο με την PDT (96% vs. 81%).<sup>32</sup>

Ακολούθως, σε κλινική μελέτη που έλαβε χώρα στην Αυστραλία συγκρίθηκε η MAL-PDT (σε δύο συνεδρίες με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας), με την κρυοχειρουργική (μία συνεδρία) και την placebo θεραπεία σε 204 ασθενείς με ΑΚ. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εκτιμήθηκε μετά από τρεις μήνες. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική υπεροχή της MAL-PDT (91%) συγκριτικά με την κρυοθεραπεία (68%) και το placebo (30%). Το κοσμικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκε ως εξαιρετικό από το 81% των αρρώστων που υποβλήθηκαν σε MAL-PDT έναντι του 51% των αντίστοιχων της κρυοχειρουργικής θεραπείας.<sup>33</sup>

Επιπρόσθετα, σε διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα, μελετήθηκε η δράση της MAL-PDT (σε δύο κύκλους), σε 80 ασθενείς με ΑΚ, συγκριτικά με ομάδα ελέγχου σε placebo αγωγή. Πλήρης ύφεση διαπιστώθηκε στο 89% των ασθενών της πρώτης ομάδας σε αντίθεση με το 38% της ομάδας placebo. Το αισθητικό αποτέλεσμα χαρακτηρίστηκε από έξοχο ως πολύ ικανοποιητικό από το 90% των ασθενών με MAL-PDT.<sup>34</sup>

Οι Dragičević και συν. σε πρόσφατη κλινική μελέτη εστίασαν την προσοχή τους στη θεραπεία ΑΚ (n=129) σε 17 μεταμοσχευθέντες ασθενείς. Τη συγκεκριμένη ομάδα αρρώστων χαρακτηρίζει η εμφάνιση μεγαλύτερου αριθμού βλαβών ΑΚ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, καθώς και αυξημένα ποσοστά εξαλλαγής τους προς διηθητικά ακανθοκυτταρικά επιθηλώματα (ΑΚΚ). Ως εκ τούτου η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία θεωρείται επιβεβλημένη. Δεκαέξι εβδομάδες μετά τη θεραπεία με MAL-PDT παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση των βλαβών σε 13 από τους 17 ασθενείς. Επίσης κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η MAL-PDT ενδεχομένως να μειώνει τον κίνδυνο μετάλλαξης των ΑΚ σε ΑΚΚ.<sup>35,36</sup>

Σε αντίστοιχο θεραπευτικό πρωτόκολλο με χρήση αμινολεβουλινικού οξέος (ALA-PDT) σε 101 ασθενείς

με ΑΚ, διαπιστώθηκε πλήρης ίαση στο 86% των βλαβών, στους τέσσερις μήνες από την εφαρμογή της θεραπείας. Το συνολικό ποσοστό ιστολογικά τεκμηριωμένης υποτροπής στους δώδεκα μήνες του επαυτελέχου ήταν 19%.<sup>37</sup>

Σε τυχαιοποιημένη, συγκρινόμενη με ομάδα ελέγχου υπό placebo αγωγή, μελέτη που περιλάμβανε 243 ασθενείς χρησιμοποιήθηκε ALA-PDT και διαπιστώθηκε πλήρης υποχώρηση των βλαβών σε ποσοστό 77% και 89%, στις 8 και 12 εβδομάδες αντίστοιχα. Στους ασθενείς που έλαβαν placebo τα αντίστοιχα ποσοστά έπεφταν στο 18% και 13%. Στα αναφερόμενα ποσοστά στο χρόνο των 12 εβδομάδων συμπεριλαμβάνεται και ένα 30% ασθενών που έκαναν και δεύτερο κύκλο φωτοδυναμικής αγωγής. Παρότι το 90% των ασθενών ανέφεραν δυσανεξία κατά τη διενέργεια της PDT, μόνο το 3% αναγκάστηκε να διακόψει τη θεραπεία.<sup>38</sup>

Προκειμένου να περιοριστεί η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση της ALA-PDT, δοκιμάστηκαν μικρότεροι χρόνοι εφαρμογής του ALA πριν την ακτινοβολία (1, 2, 3 ώρες) σε συνδυασμό με προετοιμασία της περιοχής με σκευάσματα που περιείχαν ουρία 40% (για την επίτευξη επαρκούς απορρόφησης του ALA) καθώς και τοπική χρήση υδροχλωρικής λιδοκαΐνης. Σε διάστημα ενός και πέντε μηνών από τη θεραπεία 18 ασθενών με τουλάχιστον τέσσερις βλάβες ΑΚ στον καθένα παρατηρήθηκε υποχώρησή τους σε ποσοστό πάνω από 90%, ενώ δεν εντοπίστηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων με διαφορετικούς χρόνους εφαρμογής του ALA ή αυτών στους οποίους είχε προηγηθεί χρήση σκευάσματος ουρίας ή λιδοκαΐνης.<sup>39</sup> Οι περιγραφείσες μελέτες αναφέρονται συνοπτικά στον πίνακα 2.

## ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΕΠΙΘΗΛΙΩΜΑΤΑ (ΒΚΚ) - ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μεγάλος αριθμός ερευνητικών δοκιμών που αφορούν στη χρήση της ALA ή MAL-PDT για τα ΒΚΚ βλέπουν το φως της δημοσιότητας. Ο μέσος όρος των αναφερόμενων ποσοστών πλήρους ύφεσης για μια περίοδο follow up μεταξύ τριών και τριάντα έξι μηνών, όπως προέκυψαν από 12 μελέτες που περιλάμβαναν 826 επιπολής και 208 οζώδη ΒΚΚ, είναι 87% και 53% αντίστοιχα. Δεδομένα από άλλες διαθέσιμες κλινικές έρευνες καταδεικνύουν ποσοστά ανταπόκρισης που κυμαίνονται γύρω στο 87% για τα επιπολής ΒΚΚ και 71% για τα οζώδη.

Οι Thissen και συν. προκειμένου να βελτιώσουν

Πίνακας 2	Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες της θεραπευτικής δράσης της PDT στις ακτινικές κερατώσεις						
	Ερευνητής	Αριθμός ασθενών	Διάγνωση	Θεραπεία	Φωτεινή πηγή	Follow up	Έκβαση
	Szeimies et al.	193	AK, n = 699	MAL-PDT vs. κρυοθεραπεία	Ερυθρό φως: 75 J/cm <sup>2</sup> , 70-200 mW/cm <sup>2</sup>	3 μήνες	Πλήρης ύφεση: 69% PDT vs. 75% κρυοθεραπεία
	Freeman et al.	204	AK	MAL-PDT vs. κρυοθεραπεία vs. placebo	Ερυθρό φως: 75 J/cm <sup>2</sup>	3 μήνες	Πλήρης ύφεση: 91% PDT vs. 68% κρυοθεραπεία vs. 30% placebo
	Pariser et al.	80	AK	MAL-PDT vs. placebo	Ερυθρό φως: 75 J/cm <sup>2</sup> , 50-200 mW/cm <sup>2</sup>	33 μήνες	Πλήρης ύφεση: 89% PDT vs. 38% placebo
	Dragieva et al.	17	AK, n=129	MAL-PDT	Ερυθρό φως: 75 J/cm <sup>2</sup> , 80 mW/cm <sup>2</sup>	16 εβδομ.	Πλήρης ύφεση: 76% PDT vs. 0% placebo
	Piacquadio et al.	243	AK	ALA-PDT vs. placebo	Μπλε φως	12 εβδομ.	Πλήρης ύφεση: 89% PDT vs. 13% placebo
	Tschen et al.	101	AK	ALA-PDT	Μπλε φως	4 μήνες	Πλήρης ύφεση: 86%

τα φωτά αποτελέσματα στα παχύτερα BKK εφαρμόσαν έναν κύκλο ALA- PDT (ερυθρό φως: 100 mW/cm<sup>2</sup>, 120 J/cm<sup>2</sup>) αφού προηγήθηκε debulking του όγκου τρεις μήνες πριν. Οι θέσεις στις οποίες προϋπήρχε το νεόπλασμα αφαιρέθηκαν χειρουργικά τρεις μήνες μετά την PDT και εκτιμήθηκαν ιστοπαθολογικά για την ύπαρξη υπολειπόμενου όγκου. Σε είκοσι δύο από τα είκοσι τέσσερα οζώδη BKK (92%) διαπιστώθηκε πλήρης υποχώρηση, κλινικά και ιστολογικά.<sup>42</sup>

Σε αναδρομική, φάσης 3, κλινική μελέτη συγκρίθηκε η ALA- PDT με την κρυοχειρουργική στη θεραπεία 88 βλαβών BKK, οζωδών και επιπολής. Επί των βλαβών εφαρμόστηκε ALA σε συγκέντρωση 20% με μορφή κρέμας (νερό σε λάδι) για έξι ώρες υπό κλειστή περιέδση πριν την ακτινοβόληση με Laser στα 635 nm (80 mW/cm<sup>2</sup>, 60 J/cm<sup>2</sup>). Η δεύτερη ομάδα ασθενών υποβλήθηκε σε κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο με τεχνική ανοικτού ψεκασμού σε δύο κύκλους των 25-30 δευτερολέπων έκαστος. Έπειτα από τρεις μήνες οι βιοψίες από τις προσβεβλημένες περιοχές επιβεβαίωσαν ιστολογική υποτροπή σε ποσοστό 25% των περιστατικών με PDT και 15% αυτών με κρυοθεραπεία. Ωστόσο τα ποσοστά κλινικής υποτροπής ήταν 5% και 15%, για την PDT και την κρυοθεραπεία αντίστοιχα. Στους ασθενείς που ακολουθήθηκε PDT πλην του καλύτερου κοσμητικού αποτελέ-

σματος διαπιστώθηκε και μικρότερος χρόνος επιούλωσης.<sup>43</sup>

Οι Soler και συν. μελέτησαν την σε βάθος χρόνου αποτελεσματικότητα της MAL-PDT σε 59 ασθενείς με 350 BKK. Τα οζώδη νεοπλάσματα αποξέονταν (curettage) πριν την εφαρμογή του MAL (160 mg/gr) και την έκθεση σε ευρέως φάσματος φωτεινή πηγή αλογόνου (50-200 J/cm<sup>2</sup>). Οι ασθενείς έμπαιναν σε παρακολούθηση για 2-4 χρόνια (μέσος χρόνος 35 μήνες). Το συνολικό ποσοστό ίασης ήταν 79%, με εξαιρετικό ως καλό αισθητικό αποτέλεσμα στο 98% των πλήρως θεραπευμένων βλαβών. Προκειμένου να επιτύχουν μεγαλύτερο βάθος διείσδυσης οι ίδιοι ερευνητές χρησιμοποίησαν dimethylsulfoxide (DMSO 99%) για να προετοιμάσουν την περιοχή, ενώ ethylenediaminetetracetic acid (2%) και DMSO 2% χρησιμοποιήθηκαν μαζί με το ALA μέσα στο ίδιο ιδιοσκεύασμα.<sup>44,45,46</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη σε 94 ασθενείς με BKK που βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές με τη χρήση συμβατικών μεθόδων αντιμετώπισης, όπως φωτό αισθητικό αποτέλεσμα, δυσμορφία ή υψηλή πιθανότητα υποτροπής, εφαρμόστηκαν δύο συνεδρίες MAL-PDT με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας. Στους τρεις μήνες του επανελέγχου διαπιστώθηκε κλινική υποτροπή των βλαβών στο 92% των επιφανειακών BKK και 87% των οζωδών. Ιστολογικά τα

ποσοστά ίασης στον ίδιο χρόνο ήταν 85% και 75% αντίστοιχα. Ο μέσος όρος των υποτροπών έπειτα από 24 μήνες από τη θεραπεία ήταν 18%.<sup>47</sup>

Στην Ευρώπη, σε ανοιχτή πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη συγκρίθηκε η αξιοπιστία της MAL-PDT σε σχέση με την χειρουργική αφαίρεση. Οι 101 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν υποβλήθηκαν είτε σε δύο κύκλους PDT (ερυθρό φως 75 J/cm<sup>2</sup>) με διαφορά χρόνου δύο εβδομάδων, είτε σε χειρουργική εκτομή. Τα ποσοστά ίασης στο τρίμηνο ήταν παρόμοια για τις δύο μεθόδους (MAL-PDT 91% και χειρουργική αφαίρεση 98%). Στους 24 μήνες από τη θεραπεία παρατηρήθηκαν υποτροπές στο 10% και 2% των ασθενών αντίστοιχα. Το αισθητικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκε από εξαιρετικό ως καλό από το 85% των ασθενών της πρώτης ομάδας, σε αντίθεση με το 33% της δεύτερης.

Επιπρόσθετα, σε συγκριτική, διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη κλινική έρευνα που έλαβε χώρα στην Αυστραλία, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της MAL-PDT με την placebo θεραπεία σε 66 άτομα με οζώδη BKK. Έξι μήνες μετά τα ποσοστά πλήρους ύφεσης ήταν 73% για την MAL-PDT και 21% για την placebo.<sup>48</sup>

Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε πως η ALA-PDT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική (adjuvant) θεραπεία μετά από Mohs χειρουργική εκτομή, προκειμένου να επιτευχθεί πλήρης αποστείρωση του πεδίου από πιθανό υπολειπόμενο όγκο.<sup>49</sup>

Όλες οι παραπάνω αναφερόμενες μελέτες πιστοποιούν την αξιοπιστία της PDT στη θεραπεία των BKK και συνοψίζονται στον πίνακα 3. Ωστόσο, η τελική επιλογή θεραπευτικής μεθόδου γίνεται πάντα με βάση τις εγκεκριμένες ενδείξεις για το είδος της βλάβης, ενώ δεν πρέπει να μας διαφεύγει το γεγονός ότι οζώδη BKK παχύτερα από 3mm απαιτούν απόξεση πριν τη χρήση PDT.<sup>50,51,52</sup>

## ΝΟΣΟΣ BOWEN

Η τοπική χρήση PDT με 20% ALA δοκιμάστηκε εκτενώς στη νόσο Bowen σε πάνω από 14 ανοικτές και 3 τυχαίοποιημένες, συγκριτικές μελέτες, ανά τον κόσμο. Τα αναφερόμενα ποσοστά πλήρους ίασης ξεπερνούν όλα όσα υπάρχουν μέχρι σήμερα για όλες τις κατηγορίες επιθηλιακών όγκων, αγγίζοντας ως και το 100%. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ ALA-PDT και τοπικής εφαρμογής 5-fluorouracil (5-FU), μελέτης φάσης 3, σε 40 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ν. Bowen. Το ALA εφαρμόζοταν τοπικά υπό μορφή γαλακτώματος (λάδι σε νερό), σε συγκέντρωση 20%, 4 ώρες πριν την έκθεση σε incoherent φωτεινή πηγή ( $\lambda_{cm} = 630 \text{ nm} \pm 15$ ; 50-90 mW/cm<sup>2</sup>, 100 J/cm<sup>2</sup>). Η επάλειψη με 5-FU γινόταν μία φορά την ημέρα για την πρώτη εβδομάδα και δύο φορές την ημέρα, για τις τρεις ε-

Πίνακας 3	Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες της θεραπευτικής δράσης της PDT στα BKK						
	Ερευνητής	Αριθμός ασθενών	Διάγνωση	Θεραπεία	Φωτεινή πηγή	Follow up	Έκβαση
	Thissen et al.	23	Οζώδες BKK	ALA-PDT	Ερυθρό φως: 100 J/cm <sup>2</sup> , 1100 mW/cm <sup>2</sup>	3 μήνες	Πλήρης ύφεση: 92% ALA -PDT
	Wang et al.	88	Επιπολής & οζώδες BKK	ALA-PDT	Laser: 635 nm, 60J/cm <sup>2</sup> , 80 mW/cm <sup>2</sup>	3 μήνες	Ποσοστό υποτροπών: 25% ALA -PDT
	Soler et al.	59	BKK n=350	MAL-PDT	Λαμπτήρας αλογόνου: 50-200 J/cm <sup>2</sup> ,	22-24 χρόνια	Πλήρης ύφεση: 79% MAL-PDT
	Hom et al.	94	BKK	MAL-PDT	Ερυθρό φως: 75 J/cm <sup>2</sup> , 150-200 mW/cm <sup>2</sup>	24 μήνες	Ποσοστό υποτροπών 18% MAL -PDT
	Rhodes et al.	101	Οζώδες BKK	ALA-PDT vs. χειρουργική αφαίρεση	Ερυθρό φως: 75 J/cm <sup>2</sup>	24 μήνες	Ποσοστό υποτροπών: 10% MAL-PDT vs. 2% χειρ. αφαίρεση



πόμενες εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια του επανελέγχου, σε έξι εβδομάδες από το πέρας της θεραπείας, σε όσα περιστατικά επιβαλλόταν επαναλήφθηκε η ALA-PDT ή η 5-FU. Οι είκοσι εννιά από τις τριάντα τρεις περιπτώσεις (88%) ανταποκρίθηκαν πλήρως στην PDT, σε αντίθεση με το 67% στην 5-FU. Έπειτα από ένα έτος οι εμφανιζόμενες υποτροπές μείωσαν τα συγκεκριμένα ποσοστά σε 82% και 42% αντίστοιχα. Σε 7 από τους ασθενείς που έλαβαν 5-FU αναπτύχθηκε σοβαρή εκζεματοειδής αντίδραση στη θέση εφαρμογής της, με εξέλκωση στους τρεις από αυτούς και διαβρώσεις στους δύο. Καμιά τέτοιου τύπου ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε με την PDT.<sup>52-55</sup>

## ΠΙΘΑΝΕΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ PDT ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Πέρα από τις ήδη περιγραφείσες, εγκεκριμένες χρήσεις της PDT, "τρέχουν" σήμερα ερευνητικά πρωτόκολλα που αφορούν σε άλλες πιθανές ενδείξεις. Τέτοιες είναι: τα αρχόμενα διηθητικά ΑΚΚ,<sup>56</sup> καλοήθεις όγκοι του δέρματος (κερατοακανθώματα),<sup>57</sup> ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες των βλεννογόνων,<sup>58,59</sup> η σπογγοειδής μυκητίαση,<sup>60</sup> η ακτινική ποροκεράτωση,<sup>61</sup> φωτογήρανση,<sup>62</sup> οι αγγειακές διαταραχές (port wine stain αγγειώματα), νοσήματα του τριχοσμηγματικού θυλάκου και των ιδρωτοποιών αδένων (κοινή ακμή, ροδόχρους ακμή, ιδρωταδενίτιδα),<sup>63,64,65</sup> η ψωρίαση,<sup>66</sup> η σκληροδερμία,<sup>67</sup> καθώς και οι δερματικές λοιμώξεις<sup>68</sup> (ερύθρασμα, λείσμανίαση, Ο.Κ) κ.α., με ενθαρρυντικά αποτελέσματα για κάποια από αυτά. Ωστόσο, απαιτείται χρόνος και μεγαλύτερος αριθμός τεκμηριωμένων μελετών, προκειμένου η PDT να αποδείξει την υπεροχή της έναντι των μέχρι σήμερα διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών.

## ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Σε γενικές γραμμές η PDT αποτελεί μια ασφαλή θεραπευτική τεχνική.<sup>26,28,40</sup> Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το παροδικό ερύθημα και οίδημα στη θέση της ακτινοβολήσης, που συνοδεύεται με υποκειμενικό αίσθημα νυγμών, κνησμού ή καύσου.<sup>69</sup> Τα υποκειμενικά συμπτώματα διαρκούν όσο και ο χρόνος της έκθεσης στη φωτεινή πηγή, αν και δεν αποκλείεται να παραταθούν για 2-3 ώρες μετά, ενώ το ερύθημα και το οίδημα μπορεί να παραμεί-

νουν για μερικές εβδομάδες από τη θεραπεία.<sup>70,71</sup> Δεν έχει ξεκαθαρισθεί απόλυτα αν τα συγκεκριμένα συμπτώματα διαφοροποιούνται ανάλογα με την ποιότητα της εφαρμοζόμενης φωτοευαισθητοποιού ουσίας. Εξάλλου, δεν υπάρχει συμφωνία για τη συχνότητα και την έντασή τους ακόμη και όταν χρησιμοποιείται η ίδια ακριβώς ουσία. Ασθενείς με ΑΚ αναφέρουν συχνότερα άλγος σε σχέση με 'κείνους με ΒΚΚ ή νόσο Bowen. Επίσης η ένταση του αναφερόμενου πόνου εξαρτάται και από άλλους παράγοντες όπως το φύλο (άνδρες > γυναίκες), το μέγεθος της βλάβης (μεγάλες > μικρές) και την εντόπιση (κεφάλι > κορμός, άκρα), ενώ είναι ανεξάρτητη από τη θεραπευτική δόση, την ηλικία, την ένταση του φθορισμού και τον κατά Fitzpatrick φωτότυπο δέρματος. Προκειμένου να μειωθεί ο πόνος, κατά τη διάρκεια της θεραπείας χρησιμοποιούνται ευρέως η ψύξη της βλάβης με σπρέι παγωμένου νερού ή με ανεμιστήρα (fan), ενώ έχουν δοκιμαστεί και πολλές άλλες τοπικές μέθοδοι αναλγησίας με σκευάσματα σε μορφή κρέμας ή πηκτής.<sup>72,73,74</sup> Σε μεγάλης έκτασης βλάβες μπορεί να απαιτηθεί και χρήση per os αναλγητικού. Η τοπική εφαρμογή αναισθητικών (eutectic mixtures) του τύπου της λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης δεν ενδείκνυται, καθώς το χαμηλό τους pH μπορεί να απενεργοποιήσει το φωτοευαισθητοποιό μέσο. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε υδροχλωρική λιδοκαΐνη 3% χωρίς να επηρεάσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ALA-PDT σε 18 ασθενείς με ΑΚ, χωρίς όμως να καταφέρει να μειώσει το αίσθημα δυσανεξίας τους.<sup>75,76</sup>

Σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η μεταφλεγμονώδης υπό- ή υπερμελάγχρωση, ενώ πολύ σπάνια παρατηρείται ουλοποίηση. Σποραδικά, δημοσιεύονται περιστατικά ασθενών που εμφάνισαν αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα.<sup>77</sup> Η γενικευμένη φωτοτοξικότητα που εμφανίζεται μετά από συστηματική χορήγηση φωτοευαισθητοποιών ουσιών, στην περίπτωση της τοπικής PDT είναι σχεδόν ανύπαρκτη.

Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό 82-χρονου ασθενούς που παρουσίασε μελάνωμα στη θέση επαναλαμβανόμενης PDT, χωρίς ωστόσο να έχει επιβεβαιωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ των δύο καταστάσεων, εφόσον ο άρρωστος είχε προηγουμένως υποβληθεί και σε θεραπεία με UVB.<sup>78</sup> Αν εξαιρέσουμε αυτό το μεμονωμένο περιστατικό, καμία μελέτη δεν αποδεικνύει πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ φωτοδυναμικής θεραπείας και καρκινογένεσης. Εξάλλου η μη εμφάνιση αυξημένου κινδύνου νεοπλασιών σε ασθενείς με πορφυρία ενισχύει την τελευταία αυτή άποψη.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η PDT με την ικανότητά της να καταστρέφει επιλεκτικά τα κακοήθη κύτταρα, προστατεύοντας συγχρόνως τις περιβάλλουσες φυσιολογικές κυτταρικές δομές, αποτελεί ιδανική θεραπευτική επιλογή των δερματικών νεοπλασιών για τις οποίες ενδείκνυται. Στη θεραπεία των ΑΚ, της νόσου Bowen και των ΒΚΚ αποδεικνύεται εξίσου αποτελεσματική με την κρυοθεραπεία και την χειρουργική αφαίρεση, διατηρώντας επίσης το σημαντικό πλεονέκτημα της μη επεμβατικής, αναίμακτης τεχνικής και του εξαιρετικού κοσμητικού αποτελέσματος. Επιπρόσθετα προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στην αντιμετώπιση ασθενών με πολλαπλές ή πολύ εκτεταμένες βλάβες, καθώς και σε περιπτώσεις όπου η εντόπιση των βλαβών δυσχεραίνει ή καθιστά επικίνδυνη την χειρουργική προσπέλαση (κοντά σε φυσικά στόμια ή στη μέση μοίρα του προσώπου).<sup>79</sup> Στην περίπτωση που μετά την εφαρμογή PDT επιτευχθεί μερική ύφεση της νόσου ή παρατηρηθεί υποτροπή, η μέθοδος μπορεί να επαναληφθεί μέχρι την πλήρη υποχώρηση, εφόσον γνωρίζουμε ότι δεν προκαλεί τοξικότητα και δεν έχει μεταλλαξιογόνο δράση.<sup>80</sup> Επίσης είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως η χρήση της δεν αποκλείει τη μελλοντική εφαρμογή άλλων τεχνικών.

Η PDT βασίζεται στη συνεργασία φυσικής, βιοχημείας και κλινικής επιστήμης. Η καλύτερη κατανόηση της κατανομής των φωτοευαισθητοποιών μέσωσ και του φωτός στους ιστούς θα βοηθήσει μελλοντικά στον ακριβή προσδιορισμό και την πιστοποίηση της δοσιμετρίας του φωτός. Κλινικές συγκριτικές μελέτες με διάφορα πρωτόκολλα PDT θα υποδείξουν τους αποτελεσματικότερους συνδυασμούς της ποσότητας και της ποιότητας των εφαρμοζόμενων φωτοευαισθητοποιών παραγόντων και των ιδανικών φωτεινών πηγών, για την επιτυχή θεραπεία των υπό διερεύνηση δερματοπαθειών. Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα της μεθόδου σε μη ογκολογικά νοσήματα αξιολογούνται ως ενθαρρυντικά.<sup>81,82,83</sup>

Τα επόμενα χρόνια θα δείξουν εάν η PDT θα ωριμάσει ως μία κοινή εναλλακτική θεραπεία για ορισμένες κακοήθειες και καλοήθειες παθήσεις στη δερματολογία. Η λεπτομερής επεξήγηση και κατανόηση των βιοχημικών μηχανισμών που βρίσκονται πίσω από την δράση της PDT αποτελούν το κλειδί για την άριστη και εξειδικευμένη θεραπευτική χρήση της. Επομένως, όπως διαφαίνεται, η PDT έχει ένα συναρπαστικό μέλλον στη δερματολογία, αναπτυσσόμενη ως ένα χρήσιμο συμπλήρωμα των ήδη γνωστών θεραπευτικών χειρισμών για τα νεοπλάσματα του δέρ-

ματος, αλλά και για αρκετές καλοήθειες δερματοπάθειες.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55:145-157.
- Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives. *Photochem Photobiol*. 2006; 82:994-1015. Review.
- Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21:293-302. Review.
- Wennberg AM, Larko O, Lonroth P, et al. Delta-aminolevulinic acid in superficial basal cell carcinomas and normal skin - a microdialysis and perfusion study. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25:317-22.
- Collaud S, Juzeniene A, Moan J, et al. On the selectivity of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX formation. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2004; 4:301-16. Review.
- Morgan J, Oseroff AR, Cheney RT. Expression of the peripheral benzodiazepine receptor is decreased in skin cancers in comparison with normal skin. *Br J Dermatol*. 2004; 151:846-56.
- Rossi E, Attwood PV, Garcia-Webb P, Costin KA. Inhibition of human lymphocyte ferrochelatase activity by hemin. *Biochim Biophys Acta* 1990; 79:2282-2308.
- Choudry K, Brooke RC, Farrar W, Rhodes LE. The effect of an iron chelating agent on protoporphyrin IX levels and phototoxicity in topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2003; 149:124-30.
- Rud E, Gederas O, Hogset A, Berg K. 5-aminolevulinic acid, but not 5-aminolevulinic acid esters, is transported into adenocarcinoma cells by system BETA transporters. *Photochem Photobiol* 2000; 71:640-647.
- Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolevulinic acid methylester with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007; 157:87-91.
- Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*. 1990; 6:143-8.
- Fritsch C, Verwohlt B, Bolsen K, et al. Influence of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on porphyrin metabolism. *Arch Dermatol Res*. 1996; 288:517-21.
- Prignano F, Bianchi B, Domenici L, et al. Early apoptosis plays an important role in the healing mechanism of cutaneous basal cell carcinomas after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2003; 149:205-6.
- Ferreira GC, Andrew TL, Karr SW, Dailey HA. Organi-

- zation of the terminal two enzymes of the heme biosynthetic pathway. Orientation of protoporphyrinogen oxidase and evidence for a membrane complex. *J Biol Chem* 1988; 263:3835-3839.
15. Kessel D, Luo Y. Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis. *J Photochem Photobiol B* 1998; 42:89-95.
  16. Nakaseko H, Kobayashi M, Akita Y, et al. Histological changes and involvement of apoptosis after photodynamic therapy for actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2003; 148:122-7.
  17. Szeimies RM, Drager J, Abels C, Landthaler M. History of photodynamic therapy in dermatology. In: Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Szeimies RM, eds. *Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology.* Elsevier, Amsterdam, 2001: 13-16
  18. Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85:483-90. Review.
  19. Jeffes EW. Levulan: the first approved topical photosensitizer for the treatment of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat.* 2002; 1:S19-23. Review.
  20. Zimmermann A, Walt H, Haller U, et al. Effects of chlorin-mediated photodynamic therapy combined with fluoropyrimidines in vitro and in a patient. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 51:147-54.
  21. Nielsen KP, Juzeniene A, Juzenas P, et al. Choice of optimal wavelength for PDT: the significance of oxygen depletion. *Photochem Photobiol.* 2005; 81:1190-4.
  22. Batchelor RJ, Stables GI, Stringer MR. Successful treatment of scalp actinic keratoses with photodynamic therapy using ambient light. *Br J Dermatol.* 2007; 156:779-81.
  23. Moseley H, Allen JW, Ibbotson S, et al. Ambulatory photodynamic therapy: a new concept in delivering photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2006; 154:747-50.
  24. Babilas P, Kohl E, Maisch T, et al. In vitro and in vivo comparison of two different light sources for topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2006; 154:712-8.
  25. Clark C, Bryden A, Dawe R, et al. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19:134-41.
  26. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:125-43.
  27. Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Kittler H, et al. Efficacy of 3 different light doses in the treatment of actinic keratosis with 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy: a randomized, observer-blinded, inpatient, comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:823-7.
  28. Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:140-54.
  29. Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2002; 146:552-67. Review.
  30. Ehrig T, Cockerell C, Piacquadio D, Dromgoole S. Actinic keratoses and the incidence of occult squamous cell carcinoma: a clinical-histopathologic correlation. *Dermatol Surg.* 2006; 32:1261-5.
  31. Kim HS, Yoo JY, Cho KH, et al. Topical photodynamic therapy using intense pulsed light for treatment of actinic keratosis: clinical and histopathologic evaluation. *Dermatol Surg.* 2005; 31:33-6.
  32. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:258-62.
  33. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14:99-106.
  34. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48:227-32.
  35. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinic acid in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2004; 151:196-200.
  36. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86:25-8.
  37. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, et al. Photodynamic therapy with aminolaevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase3, multicenter trials. *Arch Dermatol.* 2004; 140:41-6.
  39. Tschén EH, Wong DS, Pariser DM, et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with non-hyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month followup. *Br J Dermatol.* 2006; 155:1262-9.
  40. Szeimies RM. Methylaminolevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Dermatol Clin.* 2007; 25:89-94. Review.
  41. Kuijpers DI, Thissen MR, Thissen CA, Neumann MH. Similar effectiveness of methyl aminolevulinic acid and 5-aminolevulinic acid in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5:642-5.
  42. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol.* 2000; 142:338-9.
  43. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol.* 2001; 144:832-40.

44. Soler AM, Warloe T, Tausjo J, Giercksky KE. Photodynamic therapy of residual or recurrent basal cell carcinoma after radiotherapy using topical 5-aminolevulinic acid or methylester aminolevulinic acid. *Acta Oncol.* 2000; 39:605-9.
45. Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T, et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylendiaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol.* 2000; 71:724-9.
46. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol.* 2001; 145:467-71.
47. Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al. Topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol.* 2003; 149:1242-9.
48. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004; 140:17-23.
49. Kuijpers DI, Smeets NW, Krekels GA, Thissen MR. Photodynamic therapy as adjuvant treatment of extensive basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2004; 30:794-8.
50. Ahmadi S, McCarron PA, Donnelly RF, et al. Evaluation of the penetration of 5-aminolevulinic acid through basal cell carcinoma: a pilot study. *Exp Dermatol.* 2004; 13:445-51.
51. Moore JV, Allan E. Pulsed ultrasound measurements of depth and regression of basal cell carcinomas after photodynamic therapy: relationship to probability of 1-year local control. *Br J Dermatol.* 2003; 149:1035-40.
52. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, et al. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2001; 137:319-24.
53. Salim A, Leman JA, McColl JH, et al. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003; 148:539-543.
54. Morton CA. Methyl aminolevulinic acid: actinic keratoses and Bowen's disease. *Dermatol Clin.* 2007; 25:81-7. Review.
55. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol.* 2001; 144:567-74. Review.
56. Guillen C, Sanmartin O, Escudero A et al. Photodynamic therapy for in situ squamous cell carcinoma on chronic radiation dermatitis after photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000; 14:298-300.
57. Radakovic-Fijan S, Honigsmann H, Tanew A. Efficacy of topical photodynamic therapy of a giant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation. *Br J Dermatol* 1999; 141:936-937.
58. Berking C, Herzinger T, Flaig MJ, et al. The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of the lower lip: a prospective study of 15 patients. *Dermatol Surg.* 2007; 33:825-30.
59. Lee MR, Ryman W. Erythroplasia of Queyrat treated with topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Australas J Dermatol* 2005; 46:196-198.
60. Markham T, Sheahan K, Collins P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for tumour stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2001; 144:1262-1263.
61. Cavicchini S, Tournalaki A. Successful treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17:190-1.
62. Zane C, Capezzer R, Sala R, et al. Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinic acid as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg Med.* 2007; 39:203-9.
63. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical δ-aminolevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br J Dermatol* 2001; 144:575-579.
64. Nybeak H, Jemec GB. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea. *Dermatology* 2005; 211:135-138.
65. Gold MH, Bridges TM, Bradshaw VL, Boring M. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:S32-S35.
66. Radakovic- Fijan S, Blecha- Thalhammer U, Schleyer V et al. Topical aminolevulinic acid- based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinded study. *Br J Dermatol* 2005; 152:279-283.
67. Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:26-27.
68. Wang XL, Wang HW, Wang HS et al. Topical 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol* 2004; 151:880-885.
69. Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F, et al. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27:493-7.
70. Ericson MB, Sandberg C, Stenquist B, et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis at varying fluence rates: assessment of photobleaching, pain and primary clinical outcome. *Br J Dermatol.* 2004; 151:1204-12.
71. Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I, et al. Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86:404-8.
72. Holmes MV, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of tetracaine gel (Ametop) for pain relief during topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2004; 150:337-40.
73. Pagliaro J, Elliott T, Bulsara M, et al. Cold air analgesia in

- photodynamic therapy of basal cell carcinomas and Bowen's disease: an effective addition to treatment: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2004; 30:63-6.
74. Skiveren J, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Morphine gel 0.3% does not relieve pain during topical photodynamic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86:409-11.
  75. Borelli C, Herzinger T, Merk K, et al. Effect of subcutaneous infiltration anesthesia on pain in photodynamic therapy: a controlled open pilot trial. *Dermatol Surg.* 2007; 33:314-8.
  76. Langan SM, Collins P. Randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study of the efficacy of topical anaesthesia with a eutetic mixture of lignocaine 2.5% and prilocaine 2.5% for topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2006; 154:146-9.
  77. Harries MJ, Street G, Gilmour E, et al. Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate (Metvix) cream used in photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; 23:35-6.
  78. Wolf P, Fink-Puches R, Reimann-Weber A, Kerl H. Development of malignant melanoma after repeated topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid at the exposure site. *Dermatology* 1997; 194:53-54.
  79. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2005; 152:765-72.
  80. Fuchs J, Weber S, Kaufmann R. Genotoxic potential of porphyrin type photosensitizers with particular emphasis on 5-aminolevulinic acid: implications for clinical photodynamic therapy. *Free Radic Biol Med* 2000; 288:537-548.
  81. Moseley H, Ibbotson S, Woods J, et al. Clinical and research applications of photodynamic therapy in dermatology: experience of the Scottish PDT Centre. *Lasers Surg Med.* 2006; 38:403-16.
  82. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 2: Clinical results. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21:439-51. Review.
  83. Gold MH, Goldman MP. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. *Dermatol Surg.* 2004; 30:1077-83; discussion 1083-4. Review.

#### Αλληλογραφία: Σωτηρίου Ε.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης  
 Α΄ Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ  
 Δεληφών 124, 546 43 Θεσσαλονίκη  
 e-mail: elenasotiriou@yahoo.gr

# Το ALTARGO θεραπεύει το ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟ ΚΗΡΙΟ ΣΕ ΜΟΛΙΣ ΠΕΝΤΕ ΗΜΕΡΕΣ<sup>1</sup>

ΠΡΩΤΗ ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΜΙΑ ΝΕΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ. ΠΡΩΤΟ ΣΕ 20 ΧΡΟΝΙΑ



**Βραχυχρόνια θεραπεία για μολυσματικό κηρίο, επιμολυσμένες μικρές ρήξεις, εκδορές ή ράμματα τραυμάτων<sup>1</sup>**

**Altargo<sup>®</sup>**  
retapamulin 1% ointment

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Altargo 1% αλοιφή

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g περιέχει 10 mg ρεταπαμουλίνη (1% w/w).

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Βραχυχρόνια θεραπεία των ακόλουθων επιπολής δερματικών λοιμωξεών: Μολυσματικό κηρίο.

Επιμολυσμένες μικρές ρήξεις, εκδορές ή ράμματα τραυμάτων.

Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη κλινική δράση της ρεταπαμουλίνης έναντι διαφόρων τύπων χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (*Staphylococcus aureus*).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσης οδηγίες αναφορικά με τη κατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων.

##### 4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή ή πιθανολογούμενη υπερευαίσθησα στη ρεταπαμουλίνη ή στο έκδοχο.

##### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε περίπτωση ευαισθητοποίησης ή σοβαρού τοπικού ερεθισμού από τη χρήση της αλοιφής ρεταπαμουλίνης, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία, να αποκηλίζονται προσεκτικά η αλοιφή και να εφαρμόζεται κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για τη λοίμωξη. Η αλοιφή ρεταπαμουλίνης δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με τα μάτια και βλεννογόνους υμένες. Επιστάται η προσοχή προς αποφυγή κατάποσης. Η ρεταπαμουλίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμωξεών που είναι γνωστό ή πιθανολογείται ότι οφείλονται σε ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (MRSA) (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές μελέτες δευτερογενώς επιμολυσμένων ανοκτιών τραυμάτων, η ρεταπαμουλίνη δεν ήταν επαρκώς αποτελεσματική σε ασθενείς με λοιμώξεις που οφείλονταν σε ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη *Staphylococcus aureus* (MRSA). Η απία της μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκε στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν είναι γνωστή. Το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται, εφόσον δεν

παρατηρείται βελτίωση ή παρατηρείται επιδείνωση στην προσβεβλημένη περιοχή μετά από 2-3 ημέρες θεραπείας. Η ρεταπαμουλίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αποστημάτων. Η αλοιφή ρεταπαμουλίνης περιέχει βουτυλιωμένο υδροζυλολουόλιο, το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του δέρματος (π.χ. δερματίτιδα από επαφή) ή ερεθισμό των ματιών και των βλεννογόνων υμένων. Όπως και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, η παρατεταμένη χρήση ρεταπαμουλίνης μπορεί να προκαλέσει υπερανάπτυξη μη ευαισθητών μικροοργανισμών, περιλαμβανομένων μυκήτων.

##### 4.6 Κύηση και γαλουχία

###### Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά από του στόματος χορήγηση ενώ είναι ανεπαρκείς στην αξιολόγηση των επιδράσεων κατά τον τοκετό και στην εμβρυϊκή/ μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η αλοιφή ρεταπαμουλίνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εφόσον ενδείκνυται σαφώς τοπική αντιμικροβιακή θεραπεία και η χρήση ρεταπαμουλίνης κρίνεται προτιμότερη από τη χορήγηση συστηματικού αντιμικροβιακού παράγοντα.

###### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεταπαμουλίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε ενήλικες παρατηρείται ελάχιστη συστηματική έκθεση, συνήθως η έκθεση του βρέφους που θηλάζει είναι πιθανόν αμελητέα. Η απέκκριση της ρεταπαμουλίνης στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται ο θηλασμός ή εάν θα συνεχίζεται/διακόπτεται η αγωγή με Altargo, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της αγωγής με Altargo για τη γυναίκα.

##### 4.8 Αντεπιδιόρθητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε Altargo σε 2150 ασθενείς με επιπολής δερματικές λοιμώξεις, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν ερεθισμός της θέσης εφαρμογής, η οποία επηρέασε το 1% περίπου των ασθενών. Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση της συχνότητας:

Συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$   
Όχι συχνές  $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$   
Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οργανικά συστήματα	Συχνές	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής Ερεθισμός	Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής Άλγος Κνησμός Ερυθρότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Δερματίτιδα από επαφή

#### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Ltd  
Greenford Road  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
Ηνωμένο Βασίλειο

#### Βιβλιογραφία:

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Altargo
2. Butler MS and Buss AD. Biochemical Pharmacology 2006 (71): 919-929.

Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών του προϊόντος ή απευθυνθείτε στην GlaxoSmithKline A.E.B.E., Τηλ: 210 6882100