

Φωτοδυναμική θεραπεία με τοπική χρήση 5-αμινολεβουλινικού οξέος για την αντιμετώπιση πολλαπλών ακτινικών κερατώσεων προσώπου και τριχωτού κεφαλής: Ένας χρόνος παρακολούθησης

Σωτηρίου Ε.
Απάλλα Ζ.
Βακιολής Ε.
Παναγιωτίδου Δ.
Ιωαννίδης Δ.

Α' Δερματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Οι ακτινικές κερατώσεις αποτελούν μια από τις συχνότερα διαγιγνώσκόμενες δερματοπάθειες, ιδιαίτερα μεταξύ ενήλικων ασθενών με ανοικτούς φωτότυπους δέρματος και με ιστορικό επαναλαμβανόμενης έκθεσης στον ήλιο. Η παρουσία κοινών ιστοπαθολογικών, αλλήλ και ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών με τα ακανθοκυτταρικά επιθηλιώματα, έχει πλέον οδηγήσει στη κατάταξή τους από πολλούς ερευνητές στα ενδοεπιδερμικά (in situ) ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την αναφερόμενη, δυνητική, διηθητική τους ανάπτυξη, καθιστά την έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία τους απολύτως επιβεβλημένη.

Η φωτοδυναμική θεραπεία με τοπική χρήση 5-αμινολεβουλινικού οξέος αποτελεί αξιόπιστη, εναλλακτική μέθοδο θεραπείας των ακτινικών κερατώσεων, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για μεγάλες, σε αριθμό και έκταση βλάβες. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για: α) να εκτιμήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της PDT στις ακτινικές κερατώσεις, β) να καταγράψει και να αξιολογήσει τα ποσοστά των υποτροπών μετά από χρήση PDT, για χρονικό διάστημα 12 μηνών.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 50 ασθενείς με τουλάχιστον τρεις, διακριτές μεταξύ τους, ακτινικές κερατώσεις του προσώπου ή της κεφαλής. Σε κάθε ασθενή πριν την είσοδο στη μελέτη διενεργούνταν βιοψία από μία θέση, προκειμένου να επιβεβαιωθεί και ιστολογικά η κλινική διάγνωση της ακτινικής κερατώσης. Στη συνέχεια, με βάση το πάχος και το βαθμό υπερκεράτωσης, οι βλάβες χωρίζονταν σε 1^{ου} βαθμού (βλάβες περισσότερο ψηλαφητές παρά ορατές), 2^{ου} βαθμού (βλάβες ευδιάκριτες με γυμνό μάτι και ψηλαφητές) και 3^{ου} βαθμού (πολύ παχιές ή και υπερκερατωσικές βλάβες). Οι ακτινικές κερατώσεις 3^{ου} βαθμού εξαιρούνταν από τη μελέτη. Ο συνολικός αριθμός βλαβών που αντιμετωπίστηκαν με PDT ήταν 148. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο περιλάμβανε μία συνεδρία ALA-PDT, που λάμβανε χώρα σε δύο κύκλους των 75J/cm² έκαστος, με μεσοδιάστημα μιας εβδομάδας ο ένας από τον άλλο. Ο επανέλεγχος προγραμματιζόταν σε χρόνο 2, 4, 8 και 12 μηνών από την τελευταία εφαρμογή.

Τα ποσοστά πλήρους ίασης ήταν 72% στους 2, 84% στους 4, 80% στους 8, και 77% στους 12 μήνες, αντίστοιχα. Το κλινικό ποσοστό υποτροπών στο τελευταίο follow-up των 12 μηνών, για βλάβες οι οποίες στους επανελέγχους είχαν, κλινικά, "πλήρως ίαση", ήταν 22%. Στο 19% αυτών ακολούθησε και ιστολογική τεκμηρίωση. Πλην κάποιων παροδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η ALA-PDT ήταν καλά ανεκτή στο σύνολο των ασθενών. Το κοσμητικό αποτέλεσμα εκτιμήθηκε ως άριστο από τους θεράποντες ιατρούς, αλλά και από τους ασθενείς, στο σύνολό τους.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ALA-PDT στη θεραπεία των πολλαπλών, 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού ακτινικών κερατώσεων του προσώπου και της κεφαλής, καταγράφοντας επίσης ένα αποδεκτό ποσοστό υποτροπών σε μεσοδιάστημα 12 μηνών.

Photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: one year follow up

Sotiriou E., Apalla Z., Vakirlis E., Panagiotidou D., Ioannidis D.

Summary

Actinic keratoses (AKs) are one of the most common skin disorders especially among individuals with light skin phototypes and personal history of repeated sun exposure. Actinic keratoses share common histologic and immunohistochemical features with squamous cell epitheliomas and are considered as intraepidermal (in situ) squamous cell carcinomas by many authors. These facts in combination with their potent invasive character make their early and effective management emerging.

Topical aminolevulinic acid-based photodynamic therapy is proposed, as an alternative, safe and effective treatment of multiple actinic keratoses. The present study was designed to: i) determine further safety and efficacy of ALA-PDT, ii) assess the 12-month recurrence rate of treated actinic keratoses that had resolved after ALA-PDT.

Fifty patients with at least three discrete actinic keratoses each, over the face or scalp were enrolled in the study. AKs were graded as either grade 1 (lesions slightly palpable and more easily felt than seen), grade 2 (moderately thick AKs, easily seen and felt) or grade 3 (very thick and /or hyperkeratotic). Grade 3 lesions were excluded from the study and were treated with other therapeutic techniques. The overall number of lesions treated with ALA-PDT was 148. Each patient received one therapeutic cycle of ALA-PDT, which included two sessions (75 J/cm² each), performed with an one-week interval. Follow up visits were planned 2, 4, 8 and 12 months after their last therapeutic session.

Complete remission was observed in 72% of the lesions at month 2, 84% at month 4, 80% at month 8, and 77% at month 12. The overall clinical recurrence rate for lesions that were characterized as "completely cleared" at some visit during the 12-month follow up was 22%, while histological examination confirmed the presence of AKs in 19% of them, respectively. Except minimal, transient side effects, the treatment was well tolerated. Cosmetic outcome was excellent, according to the patients' and physicians' evaluation.

The present study demonstrates that ALA-PDT is a safe and effective technique for the treatment of multiple, non-hyperkeratotic AKs of the face and scalp, with an acceptable rate of recurrence over a 12-month follow up period.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ακτινικές κερατώσεις, φωτοδυναμική θεραπεία, 5-αμινολεβουλινικό οξύ

KEY WORDS • Actinic keratoses, photodynamic therapy, 5-aminolevulinic acid

Οι ακτινικές κερατώσεις αποτελούν μια από τις πιο συχνά διαγιγνωσόμενες δερματοπάθειες στο δερματολογικό ιατρείο. Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, το ποσοστό μετάπτωσης τους σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, για βλάβες που παραμένουν αθεράπευτες, ανέρχεται σε 12-13%.¹ Επιπρόσθετα, ιστοπαθολογικές μελέτες καταδεικνύουν την ύπαρξη πολλών κοινών ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ ακτινικών κερατώσεων και ακανθοκυτταρικού επιθηλιώματος, όπως η παρουσία άτυπων κερατινοκυττάρων με κυτταρικό πλειομορφισμό, αυξημένο μιτωτικό δείκτη και απώ-

λεια του προσανατολισμού και της αρχιτεκτονικής τους. Οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει πολλούς ερευνητές στην άποψη ότι θα πρέπει πλέον να συμπεριλαμβάνονται στα ενδοεπιδερμικά (in situ) ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, χαμηλού κακοήθους δυναμικού.²

Οι διαθέσιμες, επί του παρόντος, θεραπευτικές πρακτικές για τις ακτινικές κερατώσεις διαχωρίζονται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές. Οι πρώτες περιλαμβάνουν την κρυοχειρουργική, τη διαθερμοπηξία, και την κλασική ή με χρήση Laser χειρουργική αφαίρεση. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει την

τοπική εφαρμογή 5-φθοριοουρακίλης, ιμικουϊμόδης ή δικλοφαινάκης, ενώ τελευταία προτείνεται και εφαρμόζεται με επιτυχία η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) με τοπική χρήση 5-αμινολεβουλινικού οξέος και του μεθυλεστερικού παραγώγου του (μεθυλαμινολεβουλινικό οξύ: methyl-ALA).³

Η βασική αρχή της PDT για τη θεραπεία των καλοπθών ή κακοπθών δερματοπαθειών στηρίζεται στην ελεγχόμενη, εκλεκτική, εντοπισμένη φωτοδιέγερση της πρωτοπορφυρίνης IX (PpIX). Η εκλεκτική, στους ιστούς στόχους, αυξημένη συγκέντρωση PpIX, επιτυγχάνεται μέσω της ενζυματικής μετατροπής του εφαρμοζόμενου φωτοευαισθητοποιού μέσου (5-ALA, methyl-ALA) σε PpIX. Σε συγκριτικές πειραματικές μελέτες αποδεικνύεται πως σε κυτταρικούς πληθυσμούς με αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού (όπως αυτοί των επιθηλιωμάτων), η ενζυματική επαγωγή και συγκέντρωση PpIX μετά την εφαρμογή 5-ALA είναι σημαντικά υψηλότερη συγκρινόμενη με τους αντίστοιχους φυσιολογικούς. Το γεγονός αυτό εξηγεί εν μέρει την εκλεκτικότητα της δράσης της PDT.⁴

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε κρέμα 5-αμινολεβουλινικού οξέος, σε συγκέντρωση 20% (MEDAC GmbH Hamburg), ενώ για τη φωτοδιέγερση χρησιμοποιήθηκε πηγή ερυθρού φωτός (Waldmann PDT 1200, Waldmann-Medizin-Technik, Villingen-Schwenningen, Germany). Πρωταρχικός σκοπός της ήταν η καταγραφή και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου στη θεραπεία των πολλαπλών ακτινικών κερατώσεων του προσώπου και της κεφαλής, καθώς και η εκτίμηση και παρακολούθηση της μετέπειτα κλινικής πορείας των ασθενών, για συνολικό διάστημα 12 μηνών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Στη μελέτη εισήχθησαν 50 ενήλικες ασθενείς, με συνολικό αριθμό 181 βλαβών ακτινικών κερατώσεων. Κριτήρια εισαγωγής ήταν η ύπαρξη τουλάχιστον 3, διακριτών μεταξύ τους, βλαβών σε μια περιοχή του προσώπου ή της κεφαλής, με μεταξύ τους απόσταση όχι μεγαλύτερη των 10 εκατοστών (πεδίο που καλύπτει η συσκευή ακτινοβολήσης). Από τη μελέτη αποκλείονταν άτομα που έπασχαν από φωτοδερματοπάθειες ή νοσήματα που συνοδεύονται από φωτοευαισθησία, όπως ερυθρηματώδης λύκος, ροδόχρους νόσος κ.α. Έγγραφη συναίνεση ήταν επίσης απαραίτητο κριτήριο εισαγωγής.

Κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης, πλυν της κλινικής εξέτασης και του λεπτομερούς ιστορικού, απεικονίζονταν φωτογραφικά και καταγράφονταν ο αριθμός, η διάμετρος, τα χαρακτηριστικά (παρουσία ερυθήματος, οιδήματος, υποχρωμίας ή μελάγχρωσης) και το είδος των βλαβών ανάλογα με το πάχος τους. Έτσι ακτινικές κερατώσεις μόλις ορατές, αλλά περισσότερο αντιληπτές με την ψηλάφηση, χαρακτηρίζονταν ως 1^{ου} βαθμού. Βλάβες ευκρινώς ορατές και ψηλαφητές, χαρακτηρίζονταν ως 2^{ου}, ενώ παχιές υπερκερατωσικές ακτινικές κερατώσεις συγκαταλέγονταν στις 3^{ου} βαθμού. Η τελευταία κατηγορία εξαιρούνταν της μελέτης και θεραπεύονταν με άλλες μεθόδους. Πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση διενεργούνταν βιοψία με punch 3 χιλιοστών, από τη μία μόνο προς θεραπεία θέση, προκειμένου να υπάρχει και ιστολογική τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Το θεραπευτικό πρωτόκολλο περιλάμβανε ένα κύκλο φωτοδυναμικής θεραπείας που λάμβανε χώρα σε δύο συνεδρίες με μεσοδιάστημα μιας εβδομάδας η μία από την άλλη. Κάθε συνεδρία ξεκινούσε με την τοπική εφαρμογή κρέμας 5-ALA 20%, υπό συνθήκες κλειστής και σκοτεινής περιόδου, για χρονικό διάστημα τεσσάρων ωρών. Μετά την πάροδο του τετραώρου αφαιρούνταν η περίδεση, απομακρύνονταν η περίσσεια της κρέμας και οι ασθενείς εκτίθονταν σε ορατό, ερυθρό φως, λαμβάνοντας συνολικά 75 J/cm² (75 mW/cm²). Μετά την ολοκλήρωση των δύο συνεδριών, οι ασθενείς έμπαιναν σε παρακολούθηση με επανελέγχους σε χρόνο 2, 4, 8 και 12 μηνών από την τελευταία εφαρμογή. Η πλήρης ίαση ορίζονταν ως η απουσία ορατής ή ψηλαφητής βλάβης (βαθμός: 0), ενώ ως υποτροπή, η επανεμφάνιση (βαθμός 1-3) ακτινικών κερατώσεων που είχαν "ιαθεί" (βαθμός: 0) σε οποιοδήποτε στάδιο της μελέτης. Όλες οι υπό θεραπεία βλάβες απεικονίζονταν φωτογραφικά πριν την έναρξη της PDT, στους 4 και στους 12 μήνες από τη θεραπεία.

Η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών, αναμενόμενων (ερύθημα, οίδημα, νυγμώδες ή καυστικό άλγος, διαταραχές μελάγχρωσης) και μη, γινόταν αμέσως μετά την εφαρμογή της κρέμας, προ, κατά και αμέσως μετά την ακτινοβολήση, καθώς και κατά τη διάρκεια των επανελέγχων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι 42 από τους, αρχικά 50 ασθενείς ολοκλήρωσαν τελικά τη μελέτη. Ο συνολικός αριθμός βλαβών

που έλαβαν PDT και παρακολούθηθηκαν μέχρι το πέρας των 12 μηνών ήταν 148. Κατά τη διάρκεια του πρώτου επανελέγχου, διαπιστώθηκε πλήρης κλινική ίαση σε ποσοστό 72% (106/148) των βλαβών. Το αντίστοιχο ποσοστό, στον τέταρτο μήνα από τη θεραπεία, αυξήθηκε στο 84% (124/148), ενώ μειώθηκε σταδιακά σε 80% (118/148) στον όγδοο και 77% (114/148) κατά τον τελευταίο επανέλεγχο των 12 μηνών.

Οι υποτροπές των βλαβών, που είχαν πλήρως ιαθεί στους 2, 4 και 8 μήνες, καταγράφηκαν στη διάρκεια του τελευταίου follow-up και ήταν περίπου 22%. Η εκ νέου ιστολογική εξέταση, που ακολούθησε την κλινική διάγνωση της υποτροπής, τεκμηρίωσε την παρουσία ακτινικών κερατώσεων στο 19% αυτών.

Οι αναμενόμενες επιπτώσεις από τη δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας περιλάμβαναν το ερύθημα, που παρατηρήθηκε αμέσως μετά το τέλος της ακτινοβόλησης στο 93% των ασθενών, ποσοστό που μηδενίστηκε στο διάστημα που μεσολάβησε μέχρι τον 1^ο επανέλεγχο. Σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν το αίσθημα καυστικού ή νηγμώδους άλγους, που βίωναν οι ασθενείς με την έναρξη της έκθεσης στο φως και που αναφέρθηκε από το 96% αυτών (ένα 12% το περιέγραψε ως πολύ έντονο, ενώ σε μία ασθενή αναγκαστικά με να διακόψουμε προσωρινά τη θεραπεία). Στους ασθενείς που ανέφεραν πόνο στη διάρκεια του πρώτου κύκλου, χορηγήθηκε από το στόματος 1000 mg παρακεταμόλης μισή ώρα πριν την έναρξη του δεύτερου κύκλου, που έλαβε χώρα μία εβδομάδα μετά. Επίσης, διαπιστώθηκε παρουσία οιδήματος στο 49%, που πρακτικά εξαφανίστηκε σε όλους τους ασθενείς, όπως προέκυψε στον 1ο επανέλεγχο. Μικρό ποσοστό ασθενών (<5%) ανέφερε παροδικό, μικρής διάρκειας κνησμό, αμέσως μετά την ακτινοβόληση. Διαταραχές μελάγχρωσης δεν παρατηρήθηκαν. Συνοψίζοντας, όλες οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναμενόμενες και μικρής διάρκειας.

Το αισθητικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκε από ασθενείς και θεράποντες ιατρούς και χαρακτηρίστηκε "άριστο" από το σύνολό τους, στον τελευταίο επανέλεγχο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι κακοήθειες του δέρματος αποτελούν τη συχνότερη μορφή καρκίνου στον άνθρωπο. Από τις μη μελανοκυτταρικές νεοπλασίες, τα βασικοκυτταρικά επιθηλιώματα καταλαμβάνουν την πρώτη θέση, με πο-

σοστό περίπου 80% και ακολουθούν τα ακανθοκυτταρικά επιθηλιώματα με ποσοστό 20%.⁵ Οι ακτινικές κερατώσεις αντιπροσωπεύουν ένα πρώιμο στάδιο μιας βιολογικής συνέχειας που μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Από πολλά σύγχρονα συγγράμματα, αλλά και όπως προκύπτει από τους ιστοπαθολογικούς ελέγχους, οι ακτινικές κερατώσεις θεωρούνται πλέον ως μια μορφή in situ ακανθοκυτταρικού επιθηλιώματος.⁶ Ως εκ τούτου, θεραπευτικά μέσα σαν τη PDT που διασφαλίζουν την πλήρη ίαση της βλάβης και συνδυάζουν ένα άριστο κοσμικό αποτέλεσμα είναι πάντα ευπρόσδεκτα. Η μέθοδος αποτελεί μη επεμβατική τεχνική, με δυνατότητα να καλύπτει ευρύ θεραπευτικό πεδίο και να προλαμβάνει την εξέλιξη των υποκλινικών βλαβών. Τη δράση της αυτή, την οφείλει στην δυνατότητα της εκλεκτικής συκέντρωσης των φωτοευαίσθητων πορφυρινών στα νεοπλασματικά κύτταρα, που συνεπάγεται την εκλεκτική τους καταστροφή, με σύγχρονη προστασία των περίξ φυσιολογικών ιστών.⁷

Η παρούσα κλινική και εργαστηριακή μελέτη αξιολόγησε την θεραπευτική αξία της PDT στην αντιμετώπιση των πολλαπλών ακτινικών κερατώσεων, καθώς και κατέγραψε την πορεία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PDT, για συνολικό διάστημα ενός έτους. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στα οποία καταλήγει είναι σε συμφωνία με εκείνα προηγούμενων ερευνών. Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι σημαντικότερες πληροφορίες για το σχεδιασμό και την έκβαση των σπουδαιότερων και μεγαλύτερων σε αριθμό ασθενών μελετών, που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα.⁸⁻¹²

Όπως προκύπτει, τα ποσοστά πλήρους ίασης που επιτυγχάνει η PDT αγγίζουν και πολλές φορές υπερτερούν των αντίστοιχων με χρήση συμβατικών μεθόδων, όπως της κρυοθεραπείας. Στις ελεγχόμενες με placebo μελέτες τα ποσοστά πλήρους ίασης, με PDT, για 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού ακτινικές κερατώσεις, ανέρχονται σε 89% στους τρεις μήνες παρακολούθησης, σε αντίθεση με το 38% για το placebo. Αντίστοιχα, σε συγκριτικές μελέτες της PDT με την κρυοθεραπεία, για βλάβες του τριχωτού της κεφαλής και του προσώπου, τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης στον έκτο μήνα του follow-up ήταν 83% για τη PDT και 72% για την κρυοθεραπεία. Επιπρόσθετα, η PDT διατηρούσε σημαντικό πλεονέκτημα στο αισθητικό αποτέλεσμα, με 77% έναντι του 50% της κρυοθεραπείας. Τέλος στην ερώτηση που τέθηκε στους ασθενείς για μελλοντική, θεραπευτική προτίμηση, η πλειοψηφία απάντησε υπέρ

Πίνακας 1			
	Σχεδιασμός μελέτης	Ομάδα συγκριτικού ελέγχου	Αριθμός βλαβών υπό PDT αγωγή	Αποτελέσματα (θεραπευτικό & αισθητικό)
	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή (U.S)	Placebo	260	ΠΙ: 89% ομάδα PDT vs. 38% ομάδα Placebo Άριστο αισθητικό αποτέλεσμα: 97%
	Ανοιχτή, με κύκλο δύο συνεδριών PDT	Μία συνεδρία PDT	106	Λεπτές βλάβες: παρόμοια αποτελέσματα Παχιές βλάβες: υπεροχή των δύο συνεδριών (84% διπλή vs. 70% μονή)
	Ευρωπαϊκή, πολυκεντρική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, με 1 συνεδρία PDT	ΚΡΙΠ με δύο κύκλους ψύξης-απόψυξης	102	ΠΙ: παρόμοια αποτελέσματα PDT & ΚΡΙΠ (69% vs. 75%). Υπεροχή PDT στο αισθητικό αποτέλεσμα (96% vs. 81%)
	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη σε καθέναν ασθενή (right-left), με 1 συνεδρία PDT	ΚΡΙΠ με δύο κύκλους ψύξης-απόψυξης	119	ΠΙ σε 3μ.: PDT 83% vs. ΚΡΙΠ 72% ΠΙ σε 6μ.: PDT 86% vs. ΚΡΙΠ 83% Αισθητικό αποτέλεσμα: υπεροχή PDT vs. ΚΡΙΠ (77% vs. 50%)
	Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, παράλληλη, πολυκεντρική, με κύκλο δύο συνεδριών PDT	ΚΡΙΠ με ένα κύκλο ψύξης-απόψυξης ή placebo-PDT	88	ΠΙ σε 3 μ.: υπεροχή PDT vs. ΚΡΙΠ και placebo-PDT (91% vs. 68% vs. 30%) Αισθητικό αποτέλεσμα: υπεροχή PDT vs. ΚΡΙΠ (83% vs. 51%)
	ΠΙ: πλήρης ίαση, ΚΡΙΠ: κρυσπηξία, μ.: μήνες			

της PDT. Οφείλουμε ωστόσο να αναφέρουμε πως σε πρόσφατη συγκριτική μελέτη της PDT και της κρυοθεραπείας, σε ακτινικές κερατώσεις των άνω άκρων, προέκυψε μερική υπεροχή της κρυοθεραπείας ως προς τις συνολικές απαντήσεις, αν και η μέθοδος υπολείπονταν σημαντικά της PDT στο κοσμητικό αποτέλεσμα και την αποδοχή από τους ασθενείς.¹³ Μια πιθανή ερμηνεία για τη σχετική ανθεκτικότητα των ακτινικών κερατώσεων στη PDT, ήταν εντοπίζονται στη ραχιαία επιφάνεια των άκρων, θα μπορούσε να αποτελεί η απουσία τριχοσμηγματογόνων μονάδων στις συγκεκριμένες θέσεις, που σε άλλη περίπτωση βοηθούν στην απορρόφηση του ALA και άρα και στην καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία.

Όπως και στη δική μας μελέτη, η σοβαρότερη, αναφερόμενη παρενέργεια ήταν το άλγος κατά την ακτινοβόληση, που στο πλείστο των περιπτώσεων υποχώρουσε αμέσως μετά το πέρας της. Λήψη αναλγητικών πριν την έκθεση στο φως, τοπικά αναλγητικά και

ψύξη με αέρα κατά την ακτινοβόληση βοηθούν στη μείωση του άλγους. Συχνό εύρημα ήταν και το παροδικό ερύθημα και οίδημα, με μέσο χρόνο παραμονής τις δύο εβδομάδες. Όλα τα μέχρι σήμερα δεδομένα συμφωνούν πως πρόκειται για μια ασφαλή και πολύ καλά αποδεκτή από τους ασθενείς, μέθοδο θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα υψηλά ποσοστά πλήρους ίασης, το άριστο αισθητικό αποτέλεσμα και τα αποδεκτά ποσοστά υποτροπών των ακτινικών κερατώσεων, στη διάρκεια του ενός έτους παρακολούθησης των ασθενών, τεκμηριώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της PDT για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Η PDT προβάλλει ως μια πολύ αξιόπιστη λύση στις περιπτώσεις πολλαπλών, εκτεταμένων και συχνά υποτροπιαζόντων ακτινικών κερατώσεων, για τις οποίες, πιθανόν να αποτε-

λέσει και πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή στο άμεσο μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 23-4.
- Cockerel CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratoses"). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 11-7.
- Balkrishnan R, Cayce KA, Kulkarni AS et al. Predictors of treatment choices and associated outcomes in actinic keratoses: results from a national physician survey study. *J Dermatol Treat* 2006; 17:162-6.
- 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.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146:1-6.
- Ortonne JP. From actinic keratoses to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002; 146(suppl. 61):20-3.
- Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55:145-157.
- Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate (Metvix) is effective and safe in the treatment of actinic keratosis: results of a prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-32.
- Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:424-8.
- Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:258-62.
- Morton C, Campbell S, Gupta G et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (MAL-PDT) and cryotherapy in subjects with actinic keratosis: a multicentre, randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155:1029-36.
- Freeman M, Vinciullo C, Francis D. et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatol Treat* 2003; 14:99-106.
- Kaufmann R, Spelman L, Weightman W et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol* 2008; 158:994-9.

Αθήνηγογραφία: Ε. Σωτηρίου

Λέκτορας Α΄ Δερματολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.

Παπακυριαζή 8

54645 Θεσσαλονίκη

E-mail: elenasotiriou@yahoo.gr



HUMIRA[®]
adalimumab



A-00480

REVISE

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Βουλιαγμένης 512, Τ.Κ. 17456, Άλιμος, Τηλ.: 210 9985222

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ:

12^ο χλμ. Νέας Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Νέων Μουδανιών,
Τ.Θ. 60682, Τ.Κ. 57001, Θέρμη, Τηλ.: 2310 810470



Abbott

A Promise for Life



Brivir®

BRIVUDIN 125 mg



Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το BRIVIR® και η 5-φλουουρασίλ συμπεριλαμβάνονται των σκευασμάτων τοπικής χρήσης ή των φαρμακικών τα οποία μεταβολίζονται σε 5-φλουουρασίλ (π.χ. capecitabine, floxuridine, tegafur) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλες 5-φλουοορυμιδίνες (π.χ. flucytosine δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα και πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων πριν αρχίσει η θεραπεία με φάρμακο της ομάδας 5-φλουοορυμιδίνης. Ως μια επιπλέον προφύλαξη, πρέπει να ελεγχεται η δραστηριότητα του ενζύμου DPD πριν αρχίσει οποιαδήποτε θεραπεία με φάρμακο της ομάδας της 5-φλουοορυμιδίνης σε ασθενείς που προσφάτως έπαιρναν BRIVIR®.

4.3. Αντενδείξεις: Το BRIVIR® δεν πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα άλλα συστατικά του. **Ασθενείς υπό αντικρκινική χημειοθεραπεία:** Η χρήση του BRIVIR® αντενδείκνυται σε ασθενείς υπό αντικρκινική χημειοθεραπεία, εκτός εάν λαμβάνουν 5-φλουουρασίλ (5-FU), συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων τοπικής χρήσης, των φαρμακικών τα οποία μεταβολίζονται σε 5-φλουουρασίλ (π.χ. capecitabine, floxuridine, tegafur) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλων 5-φλουοορυμιδίνες (βλ. επίσης παρ. 4.4 και 4.5). Ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια: Η χρήση του BRIVIR® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια όπως π.χ. αυτούς υπό αντικρκινική χημειοθεραπεία, άλλων ανοσοκατασταλτική αγωγή ή υπό θεραπεία με flucytosine για σοβαρές ασπλητικές μυκητιάσεις. Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BRIVIR® σε παιδιά δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί και ως εκ τούτου δεν ενδείκνυται η χρήση του. Χρήση και μελέτες: Το BRIVIR® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλ. επίσης παρ. 4.6). **4.8. Αντενθίμτες ενέργειες:** Τα βιολογικά κορτιγόνη σε περισσότερους από 3900 ασθενείς σε κλινικές μελέτες. Η μέση συνολική πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία (21%). Η συνάφεια και το είδος των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών συμμοιών με αυτές που εμφανίζονται σε άλλα αντικαρκινικά φάρμακα της ίδιας κατηγορίας. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του βιολογικού κορτιγόνου που αναστρέφεται και γενικά μέτρας έντασης. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες ανάλογα με το οργάνο σύστημα και με φθίνουσα συχνότητα.

Οργανικό σύστημα	Συχνότητες (1-10%)	Ασυνήθεις (0,1-1%)
Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος		Κοκκιοκυτταροπενία, πυανοφιλία, ανομία, λεμφοκυττάρωση, μονοκυττάρωση
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης		Ανορέξια
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αιτία
Διαταραχές νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, υπνηλία
Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Δυσπεψία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, πυλαίνωμο, δυσκαλιότητα
Ηπατοχολικές διαταραχές		Λιπώδες ήπαρ, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηπατίτιδα
Διαταραχές δέρματος και υποδορίων κών		Αλλεργικές αντιδράσεις (Κνησμός, ερυθριματώδες εξάνθημα, αυξημένα εφίδρωση)
Γενικές διαταραχές		Εξοσθένια, κόπωση



MENARINI HELLAS A.E.

Αν. Δαμβέργη 7, 104 45 Αθήνα, Τηλ.: 210 83 16 111 - 3, Fax: 210 83 17 343, e-mail: menarini@atenet.gr

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στη Menarini Hellas.