

Λοίμωξη από τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων: Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα

Τζανετάκου Β. | Μονάδα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και HIV Λοίμωξης, Α΄ Κλινική Δερματικών
Νικολαΐδου Η. | και Αφροδισίων Νόσων Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Η λοίμωξη από τους ιούς των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων είναι το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα μεταξύ των νέων και σεξουαλικά ενεργών ατόμων. Ο επιπολασμός της λοίμωξης μειώνεται στις μεγαλύτερες ηλικίες. Παράγοντες που αυξάνουν τον επιπολασμό της λοίμωξης στις γυναίκες αποτελούν ο μεγαλύτερος αριθμός ερωτικών συντρόφων, ιδιαίτερα σε νεαρή ηλικία, και η ανοσοκαταστολή. Η χρήση προφυλακτικού και η αποφυγή της διεισδυτικής σεξουαλικής επαφής δεν μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο της λοίμωξης. Αντίθετα, η ανδρική περιτομή φαίνεται να ασκεί προφυλακτική δράση. Σε γυναίκες θετικές για λοίμωξη με στελέχη υψηλού κινδύνου, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης τόσο παθολογικών κυτταρικών επιχρισμάτων όσο και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και καρκίνου του τραχήλου.

Human Papillomavirus Infection: Recent Developments in Epidemiology

Tzanetakou V., Nicolaidou E.

Summary

Human papillomavirus infection is the most common sexually transmitted infection among young and sexually active people. The prevalence of the infection is reduced in older people. A greater number of sex partners and immunosuppression are associated with an increased prevalence of the infection. Condom use and avoidance of penetrative sexual contact do not seem to reduce significantly the risk of infection. Male circumcision seems to be protective. Among women positive for high-risk HPV infection, smoking has been reported to increase the risk of abnormal cervical cytology, intraepithelial neoplasia and cancer.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ • Ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων, επιδημιολογία

KEY WORDS • Human papillomavirus, epidemiology

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη από τους Ιούς των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV) είναι το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα μεταξύ των νέων και σεξουαλικά ενεργών ατόμων.¹ Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από 100 γονότυποι των HPV, 40 εκ των οποίων προκαλούν μόλυνση στην πρωκτογεννητική περιοχή. Έχει υπολογιστεί ότι 5,5 εκατομμύρια άτομα μολύνο-

νται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και ότι, σε μια δεδομένη στιγμή, 20 εκατομμύρια άτομα φέρουν τη λοίμωξη.² Εκτιμάται ότι το 75% των ατόμων αναπαραγωγικής ηλικίας θα μολυνθεί κάποια στιγμή της ζωής του από τους HPV.²

Η λοίμωξη από τους HPV είναι, συνήθως, ασυμπτωματική και αυτοπεριοριζόμενη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης περιλαμβάνουν την εμφάνιση στην πρωκτογεννητική περιοχή κονδυλωμάτων, ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και καρκίνου. Κλινι-

κές, μοριακές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι HPV προκαλούν το 100% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, το 90% των καρκίνων του πρωκτού, το 40% των καρκίνων που εμφανίζονται στο πέος, το αιδοίο και τον κόλπο και το 12% των καρκίνων της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας.³

Στην παρούσα ανασκόπηση, θα συνοψίσουμε τα νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα για τη λοίμωξη από τους HPV. Οι περισσότερες από τις μελέτες στις οποίες θα αναφερθούμε έχουν γίνει σε γυναίκες, επειδή οι γυναίκες υφίστανται το μεγαλύτερο βάρος της καρκινογενετικής δράσης των HPV.

1. Ηλικία

Ο επιπολασμός της λοίμωξης από τους HPV στις γυναίκες διαφέρει στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Τα μεγαλύτερα ποσοστά παρατηρούνται σε γυναίκες μεταξύ 15 και 25 ετών. Τα ποσοστά μειώνονται σταδιακά με την αύξηση της ηλικίας, ώσπου να σταθεροποιηθούν μετά τα 40 έτη.⁴ Έτσι, ο επιπολασμός κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 12- 56%, σε γυναίκες νεότερες των 21 ετών, μέχρι 2-7%, σε γυναίκες μεγαλύτερες των 35.⁵ Οι περισσότερες γυναίκες εκτίθενται στους HPV μέσα σε 3-4 έτη από την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής. Ο μικρότερος επιπολασμός της λοίμωξης σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας αντικατοπτρίζει την παροδικότητα της λοίμωξης: οι περισσότερες γυναίκες δεν εμφανίζουν κανένα στοιχείο λοίμωξης 6-12 μήνες μετά την αρχική ανίχνευση της νόσου.⁶ Σε μερικούς πληθυσμούς που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, παρατηρείται μια δεύτερη κορυφή στη συχνότητα της HPV λοίμωξης στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση.⁴

Η υψηλή συχνότητα της λοίμωξης από τους HPV στις νεαρές ηλικίες αποδίδεται συχνά στη συχνότερη εναλλαγή συντρόφων, που παρατηρείται σε αυτές τις ηλικίες. Ωστόσο, η έναρξη της σεξουαλικής ζωής σε νεαρή ηλικία αποτελεί και παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες που ξεκινούν τη σεξουαλική τους ζωή πριν τα 18 έτη εμφανίζουν 3-4 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου, σε σχέση με όσες ξεκινούν σεξουαλικές επαφές μετά την ηλικία των 20.⁷ Το εύρημα αυτό υποδηλώνει μία βιολογική ευπάθεια του τραχήλου των νεαρών γυναικών στη λοίμωξη από τους HPV. Ο τράχηλος των νεαρών γυναικών καλύπτεται από κυλινδρικό επιθήλιο σε βαθμό μεγαλύτερο από τον ώριμο τράχηλο, το οποίο με τη δράση των οιστρογόνων και της

οξύτητας του κόλπου μετατρέπεται σε πλακώδες. Το κυλινδρικό και το μεταπλαστικό επιθήλιο είναι πιο ευπαθή στην λοίμωξη από τους HPV σε σχέση με το πλακώδες, ίσως λόγω του μικρότερου πάχους του, που προσφέρει εύκολη πρόσβαση των ιών στα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας.⁵ Η πρόσβαση των ιών στα κύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου είναι αναγκαία προϋπόθεση για την εγκατάσταση της λοίμωξης. Άλλες αιτίες για το μικρότερο επιπολασμό της λοίμωξης από τους HPV στις μεγαλύτερες ηλικίες ενδέχεται να είναι η επίκτητη ανοσία στη λοίμωξη και το διαφορετικό ορμονικό προφίλ.⁴

Τέλος, η δεύτερη κορυφή του επιπολασμού που εμφανίζεται σε ορισμένες μελέτες στην εμμηνόπαυση θα μπορούσε να αποδοθεί στην ενεργοποίηση μιας παλιάς λανθάνουσας λοίμωξης λόγω απώλειας της ειδικής ανοσίας.⁸

2. Σεξουαλική συμπεριφορά

Ο κίνδυνος της λοίμωξης από τους HPV αυξάνεται με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων, τόσο των πρόσφατων όσο και τον συνολικό σε όλη τη διάρκεια της ζωής.^{4,9} Σε μία πρόσφατη μελέτη,¹⁰ ο επιπολασμός της λοίμωξης αυξήθηκε από 19%, σε γυναίκες με έναν σύντροφο το τελευταίο έτος, σε 56%, σε γυναίκες με έξι ή περισσότερους συντρόφους. Στην ίδια μελέτη, οι ανύπαντρες και οι χωρισμένες γυναίκες εμφάνισαν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης, σε σύγκριση με τις παντρεμένες.

Ο επιπολασμός της λοίμωξης αυξάνεται, επίσης, όσο μειώνεται το διάστημα μεταξύ της εμμηναρχής και της έναρξης της σεξουαλικής ζωής.⁹ Το εύρημα αυτό μπορεί να ερμηνευτεί από τη μεγαλύτερη ευπάθεια του τραχήλου των νεαρών γυναικών στη λοίμωξη, όπως έχει προαναφερθεί, αλλά και από μια πιθανή σύνδεση της πρώιμης έναρξης της σεξουαλικής ζωής με μια σεξουαλική συμπεριφορά υψηλού κινδύνου.

Η πρωκτική συνουσία, επίσης, αυξάνει τον κίνδυνο ενδοπρωκτικής λοίμωξης από τους HPV.¹¹ Ο πρωκτός έχει παρόμοια ανατομική δομή με τον τράχηλο, αφού η οδοντωτή γραμμή του πρωκτού και η ζώνη μετάπτωσης του τραχήλου αποτελούν περιοχές σύνδεσης δύο τύπων επιθηλίου, του κυλινδρικού και του πλακώδους. Η ιδιότητα αυτή καθιστά τόσο την οδοντωτή γραμμή του πρωκτού όσο και τη ζώνη μετάπτωσης του τραχήλου ιδιαίτερα ευπαθείς στην HPV λοίμωξη. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που ανέφεραν πρωκτική συνουσία είχαν 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν κυτταρολογι-

κές ανωμαλίες σε πρωκτικά επιχρίσματα, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν ποτέ πρωκτικές επαφές.¹²

Τέλος, ακόμα και η απλή επαφή των γεννητικών περιοχών δύο συντρόφων, χωρίς να υπάρξει διείσδυση, ενέχει τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης από τους HPV. Σε έρευνα παρθένων γυναικών, που ανέφεραν εξωτερική μη-διεισδυτική επαφή, το DNA του ιού ανιχνεύθηκε στο 10% αυτών.¹³

3. Μέθοδοι αντισύλληψης

Η σχέση των διαφόρων μεθόδων αντισύλληψης με τον κίνδυνο λοίμωξης από τους HPV είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, γιατί η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων συνδέεται άμεσα με τη σεξουαλική δραστηριότητα. Σύμφωνα με δημοσιεύσεις, η προστασία που προσφέρει η χρήση του προφυλακτικού έναντι της HPV λοίμωξης είναι περιορισμένη.¹⁴ Αυτό το εύρημα πιθανώς οφείλεται στο ότι το προφυλακτικό μπορεί να εμποδίσει την επαφή μιας περιορισμένης μόνο επιφάνειας της γεννητικής περιοχής μεταξύ δύο συντρόφων και δεν καλύπτει όλες τις μολυσμένες από τον ιό περιοχές. Επιπλέον, πολλοί σύντροφοι δεν τοποθετούν το προφυλακτικό από την αρχή των ερωτικών παιχνιδιών παρά μόνο πριν συμβεί η διείσδυση, με αποτέλεσμα ο υγιής σύντροφος να έχει ήδη μολυνθεί. Ωστόσο, η χρήση του προφυλακτικού δεν πρέπει να αποθαρρύνεται, λόγω της προστασίας που προσφέρει έναντι άλλων σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, κυρίως της λοίμωξης από τον HIV.

Η σχέση της λοίμωξης από τους HPV με τη χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα δεν έχει εξακριβωθεί. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν μια τέτοια συσχέτιση, και άλλες που δεν την επιβεβαιώνουν.^{4,6} Η χρήση, όμως, αντισυλληπτικών από το στόμα έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου σε γυναίκες θετικές για HPV-DNA. Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη,¹⁵ η χρήση αντισυλληπτικών για πέντε ή περισσότερα χρόνια από γυναίκες με HPV λοίμωξη με στέλεχος “υψηλού κινδύνου” αύξησε κατά 4 φορές την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου, σε σχέση με HPV θετικές γυναίκες που δεν έκαναν χρήση αντισυλληπτικών. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα αντισυλληπτικά παρεμβαίνουν στην καρκινογενετική δράση μιας HPV λοίμωξης δεν έχει πλήρως διελευκανθεί. Ωστόσο, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση τραχηλικού εκτρώπιου, το οποίο με τη σειρά του, αυξάνει τον κίνδυνο έκθε-

σης της ζώνης μετάπτωσης του τραχήλου στους HPV καθώς και σε άλλους καρκινογόνους παράγοντες.⁴ Επιπλέον, τα αντισυλληπτικά φαίνεται ότι αυξάνουν την έκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7 των HPV, συμβάλλοντας και με αυτόν τον τρόπο στην καρκινογενετική δράση των ιών.¹⁶

4. Ερωτικός σύντροφος

Η ανδρική περιτομή φαίνεται ότι επηρεάζει τον επιπολασμό της λοίμωξης από τους HPV. Σε μία πρόσφατη μελέτη,¹⁷ οι άνδρες που είχαν υποστεί περιτομή εμφάνιζαν, εκτός από μειωμένη επίπτωση των λοιμώξεων από HIV και HSV-2, και ελαττωμένο επιπολασμό της HPV λοίμωξης. Σε άνδρες με πολλούς ερωτικούς συντρόφους, η περιτομή έχει, επίσης, συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου στις μονογαμικές συντρόφους τους.¹⁸

5. Ανοσοκαταστολή

Η οροθετικότητα για τον HIV έχει συσχετιστεί με αυξημένο επιπολασμό τραχηλικής HPV λοίμωξης και τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας,¹⁹ και η ισχύς αυτών των συσχετίσεων αυξάνεται με την επιδείνωση της ανοσολογικής κατάστασης του ασθενούς. Επιπλέον, ο καρκίνος του τραχήλου εμφανίζεται με πολύ μεγαλύτερη συχνότητα σε οροθετικές γυναίκες, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.²⁰

Είναι αξιοσημείωτο ότι η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπως και του καρκίνου του πρωκτού, δεν έχει ελαττωθεί παρά την ευρεία χρήση της ιδιαίτερας δραστικής αντιρετροϊκής αγωγής (highly active antiretroviral therapy, HAART).²¹ Επιπλέον, εν αντιθέσει με την ενδοεπιθηλιακή τραχηλική και πρωκτική νεοπλασία, οι οποίες συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα CD4+, ο καρκίνος του τραχήλου και ο καρκίνος του πρωκτού δεν συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα CD4+. Καθώς οι οροθετικές ασθενείς εμφανίζουν, με την αντιρετροϊκή αγωγή, μεγαλύτερη επιβίωση, εισέρχονται σε ηλικιακές ομάδες με μεγαλύτερη επίπτωση καρκίνου του τραχήλου. Συνεπώς, είναι πιθανό η σύγχρονη αντιρετροϊκή αγωγή να οδηγήσει σε αυξημένη επίπτωση καρκίνου του τραχήλου στις οροθετικές γυναίκες.²⁰

6. Κάπνισμα

Η συσχέτιση του καπνίσματος με την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και τον καρκίνο του τραχήλου έχει μελετηθεί διεξοδικά και τα αποτελέσματα είναι στα-

θερά. Το κάπνισμα συσχετίζεται με την εμφάνιση τόσο παθολογικών κυτταρικών επιχρισμάτων, όσο και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και καρκίνου του τραχήλου σε γυναίκες θετικές για HPV υψηλού κινδύνου.^{22,23} Ένας πιθανός μηχανισμός για τη συσχέτιση αυτή είναι ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η μεταπλασία, που έχουν παρατηρηθεί στο τραχηλικό επιθήλιο σε καπνίστριες θετικές για λοίμωξη με στέλεχος υψηλού κινδύνου.²⁴ Επιπλέον, το κάπνισμα προκαλεί νεοαγγείωση στο επιθήλιο, η οποία συμβάλλει ουσιαστικά στην ανάπτυξη των όγκων.²⁵

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η λοίμωξη από τους HPV είναι εξαιρετικά συχνή στο γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα στις νεαρές ηλικίες. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματικές και αυτοπεριοριζόμενες. Εν τούτοις, οι HPV μπορούν να προκαλέσουν κονδυλώματα, ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και καρκίνο. Η έναρξη της σεξουαλικής ζωής των γυναικών σε μεγαλύτερη ηλικία και η ανδρική περιτομή φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης στις γυναίκες. Η χρήση του προφυλακτικού και η αποφυγή της διεισδυτικής επαφής δεν μειώνουν ουσιαστικά τον κίνδυνο της λοίμωξης. Σε γυναίκες θετικές για λοίμωξη με στέλεχος υψηλού κινδύνου, η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Panel. *Sex Transm Dis* 1999; 26(4 Suppl): S2-7.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3-8.
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85:719-726.
- Scheuer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:727-746.
- Moscicki AB. HPV infection in adolescents. *Dis Markers* 2007; 23:229-234.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infection. *J Clin Virol* 2005; 32S:S16-S24.
- Sierra-Torres CH, Tying SK, Au WW. Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:617-625.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 1):S4-S15.
- Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, et al. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006; 24S3:52-61.
- Dunne E, Unger E, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007; 297:813-819.
- Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(6 Suppl):S3-S14.
- Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:173-178.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003; 157:218-226.
- Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent from genital HPV infection, external genital warts or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2002; 29:725-735.
- Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-1092.
- Moodley M, Moodley J, Chetty R, et al. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13:103-110.
- Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009; 360:1349-1351.
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002; 346:1105-1112.
- Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study*. *Obstet Gynecol* 1994; 84:591-597.
- Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine* 2006; 24S3:S3/140-S3/146.
- Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antiv Ther* 2004; 9:13-22.
- Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995-3002.
- Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia among human pa-

- pillomavirus-infected women. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1406-1414.
24. Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. Am J Epidemiol 2004; 159:834-842.
25. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, et al. Evidence of neoangiogenesis and an increase in the number of proliferating cells within the bronchial epithelium of smokers. Cancer 2002; 95:1539-1545.

Αλληλογραφία: Η. Νικολαΐδου


Μονάδα ΣΜΝ και HIV Λοίμωξης

Α΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων

Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

e-mail: narkado@otenet.gr



 Schering-Plough

 Remicade[®]
INFLIXIMAB

Πριν την ανταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Remicade
απευθυνθείτε στην εταιρεία Schering-Plough S.A.
Αγίου Δημητρίου 63, 17456 Άλιμος, Τηλ.: 210 9897300, Fax: 210 9897444