

## Θεραπευτική αντιμετώπιση του ομαλού λειχήνα του στόματος

Ξανθινάκη Α.  
Σκλαβούνου Α.

Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

### Περίληψη

Ο ομαλός λειχήνας της στοματικής κοιλότητας (ΟΛΣ) είναι μία συχνή, χρόνια φλεγμονώδης νόσος ανοσολογικής αρχής, η οποία εμφανίζεται με μία πληθώρα κλινικών μορφών. Σε αντίθεση με τον ομαλό λειχήνα του δέρματος, που είναι συνήθως ήπιος και αυτοπεριοριζόμενος, ο ΟΛΣ διαδράμει χρονίως με υφέσεις και εξάρσεις, είναι συχνά ανθεκτικός στη θεραπεία και έχει την τάση να υποτροπιάζει. Επιπρόσθετα, οι βλάβες του ΟΛΣ ενέχουν τον κίνδυνο κακοήθους εξαήλαξης. Κύριος στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΟΛΣ θεωρείται η ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα και η ελάττωση ή εξάλειψη των διαβρωτικών και ατροφικών βλαβών. Τα κορτικοστεροειδή σε διάφορες μορφές παραμένουν η θεραπεία εκλογής για την πλειοψηφία των περιπτώσεων του ΟΛΣ, ενώ τα νεώτερα ανοσοτροποιοτικά και βιολογικά φάρμακα κερδίζουν συνεχώς έδαφος. Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου κακοήθους εξαήλαξης, η περιοδική επανεκτίμηση όλων των ασθενών με ΟΛΣ είναι επιβεβλημένη.

### *The Current Views on Management of Oral Lichen Planus*

*Xanthinaki A., Sklavounou A.*

### Summary

Oral lichen planus (OLP) is a common, chronic inflammatory condition that affects the oral mucous membranes. In contrast with cutaneous lichen planus in which the clinical course is often mild and self-limiting, oral lesions in OLP are chronic, rarely undergo spontaneous remission, are potentially premalignant and are often a cause of morbidity. The main goal of the treatment is relief from the symptoms by reducing or eliminating atrophic and erosive lesions. Corticosteroids in various forms remain the mainstay of treatment, but new immunomodulatory and biological agents have an increasing role. Because of the increased risk of malignant transformation, periodic reassessment of all patients with OLP is recommended.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Ομαλός λειχήνας στόματος, αντιμετώπιση

**KEY WORDS** • Oral lichen planus, management

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ομαλός Λειχήνας του Στόματος (ΟΛΣ) είναι μία χρόνια, φλεγμονώδης νόσος ανοσολογικής αρχής, η οποία προσβάλλει συχνά το στοματικό βλεννογόνο. Οι κυριότερες κλινικές μορφές του ΟΛΣ είναι η δικτυωτή (reticular), η διαβρωτική (erosive), η ατροφική (atrophic) και η υπερτροφική (plaque-like). Η δικτυωτή και υπερτροφική μορφή είναι συνήθως ασυμπτωματικές και εμφανίζονται κλινικά σαν λευκές, υπερκερατωσικές βλάβες. Αντίθετα, η διαβρωτική και ατροφική μορφή συνο-

δεύονται συχνά από συμπτώματα, τα οποία ποικίλουν από μία μικρή αίσθηση καύσου μέχρι και έντονο άλγος. Αρκετές φορές τα συμπτώματα είναι πολύ σοβαρά και δυσχεραίνουν τις λειτουργίες της ομιλίας, της μασήσης ή της κατάποσης με αποτέλεσμα να απαιτούν άμεση αντιμετώπιση.<sup>1,2</sup>

Η αντιμετώπιση του ΟΛΣ συχνά ενέχει δυσκολίες για τον στοματολόγο και το δερματολόγο.<sup>2</sup> Μία σημαντική δυσκολία στην αντιμετώπιση του ΟΛΣ είναι η ανθεκτικότητα των στοματικών βλαβών στη θεραπεία, ειδικά στην τοπική (σε αντίθεση με τις δερματικές βλάβες) και η συχνή τους τάση να υποτροπιά-

ζουν.<sup>3</sup> Επιπρόσθετα, ο ομαλός λειχήνας εγκυμονεί και τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας.<sup>4</sup>

Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, έχουν εμφανιστεί νέες, σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές, που φαίνονται ελπιδοφόρες. Στην συνέχεια περιγράφονται οι κλασσικές θεραπείες για την αντιμετώπισή του ΟΛΣ και αναλύονται τα νεώτερα θεραπευτικά δεδομένα, οι εφαρμογές και οι περιορισμοί τους.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Κύριοι στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΟΛΣ θεωρούνται η εξάλειψη των ατροφικών και διαβρωτικών βλαβών, η ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα και η ελάττωση του κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής της βλάβης.<sup>5</sup>

Αντίθετα, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με βλάβες δικτυωτής ή υπερτροφικής μορφής δεν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση, πέρα από τον εφουχασμό του ασθενούς και την παρακολούθηση της βλάβης για τυχόν εμφάνιση μορφολογικών μεταβολών.<sup>5-7</sup>

### Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή, τοπικά ή συστηματικά, αποτελούν την πλέον διαδεδομένη θεραπευτική αντιμετώπιση για τις βλάβες του ΟΛΣ, στοχεύοντας στην τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης του ασθενούς.<sup>6</sup>

#### α) Τοπικά κορτικοστεροειδή

Σαν γενική αρχή, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με ένα ισχυρό σκεύασμα, ώστε να επιτευχθεί ταχεία ανταπόκριση, ειδικά προκειμένου για διαβρωτικές βλάβες. Οι ασθενείς καθοδηγούνται να εφαρμόζουν το σκεύασμα σε λεπτή στρώση 2-4 φορές ημερησίως, μετά τα γεύματα και την ώρα του ύπνου και να απέχουν από τη λήψη τροφής ή ποτού για μία ώρα μετά την εφαρμογή, ώστε να εξασφαλίζεται η παρατεταμένη επαφή του φαρμάκου με το στοματικό βλεννογόνο. Για καλύτερη προσκόλληση προτιμώνται τα σκευάσματα υπό μορφή γέλης (gel). Όταν επιτευχθεί η επούλωση των διαβρώσεων και οι ατροφικές βλάβες πάψουν να είναι συμπτωματικές, το σκεύασμα πρέπει να αντικατασταθεί από άλλο, λιγότερο ισχυρό. Όταν πλέον εξαφανιστούν όλες οι διαβρωτικές και ατροφικές βλάβες και μείνουν μόνο βλάβες δικτυωτού τύπου ή καθόλου βλάβες, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί προσωρινά και ο ασθενείς να τε-

θεί υπό παρακολούθηση.<sup>5,6</sup> Η αποτελεσματικότητα των τοπικών κορτικοστεροειδών στον ΟΛΣ κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 30 έως και 100% των ασθενών.<sup>8</sup>

Το μεγαλύτερο πρόβλημα στη χρήση των τοπικών κορτικοστεροειδών στην στοματική κοιλότητα θεωρείται η ελαττωμένη ικανότητα προσκόλλησης του σκευάσματος (ακόμα και των σκευασμάτων υπό μορφή γέλης), στο στοματικό βλεννογόνο. Για το λόγο αυτό, αρκετοί κλινικοί προτιμούν να χρησιμοποιούν τα τοπικά κορτικοστεροειδή σε ειδική βάση προσκόλλησης στο στοματικό βλεννογόνο (orabase).<sup>5</sup> Στους ασθενείς με διάχυτες βλάβες του στοματικού βλεννογόνου ή σε ηλικιωμένους ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην εφαρμογή του φαρμάκου, καθώς και σε δυσπρόσιτα σημεία της στοματικής κοιλότητας προτείνεται η χρήση στοματικού εκπλύματος (oral rinse), με την παρασκευή υδατικού ελιξιρίου ακετονούχου τριαμισινολόνης ή δεξαμεθαζόνης ή βηταμεθαζόνης από το φαρμακοποιό, σε αναλογία 0,5 mg/10 ml ύδατος.<sup>5</sup>

Για τις περιπτώσεις ανθεκτικών βλαβών συστήνεται η ενδοβλαβική έγχυση κορτικοστεροειδών, που γίνεται με υποβλεννογόνια ένεση μικρής ποσότητας (0,2-0,4 ml) ενός διαλύματος 10-20 mg/ml ακετονούχου τριαμισινολόνης (στην Ελλάδα, οξείκη και φωσφορική βηταμεθαζόνη).<sup>9</sup>

Οι βλάβες των ούλων εξάλλου, είναι συχνά ανθεκτικές στα συνθησιμένα σκευάσματα κορτικοστεροειδών, όπως τα στοματικά εκπλύματα και τα σκευάσματα γέλης. Η εφαρμογή του στεροειδούς μέσω ειδικών ατομικών δισκαρίων εξασφαλίζει αυξημένο χρόνο παραμονής του φαρμάκου σε επαφή με τα ούλα και έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα.<sup>10</sup>

#### β) Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών από τη συστηματική οδό ενδείκνυται κυρίως στις περιπτώσεις ανθεκτικών βλαβών του ΟΛΣ διαβρωτικής ή ατροφικής μορφής, στις οποίες η τοπική θεραπεία έχει αποτύχει, στις περιπτώσεις οξέων εξάρσεων και στις περιπτώσεις διάχυτων βλαβών της στοματικής κοιλότητας που συνδυάζονται με βλάβες του δέρματος, του τριχωτού της κεφαλής, του οισοφάγου ή των γεννητικών οργάνων.<sup>5,11</sup>

Η από του στόματος (per os) δόση της πρεδνιζολόνης για έναν ενήλικα 70kg κυμαίνεται από 10 έως 20 mg ανά ημέρα για βλάβες μέσης βαρύτητας, ενώ μπορεί να φτάσει και τα 35 mg ανά ημέρα (0,5 mg/kg) σε σοβαρές περιπτώσεις. Σε περιπτώσεις ασθενών με δερματοβλεννογονίες βλάβες μπορεί να

απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις (1,5-2 mg/kg/την ημέρα), αλλά απαιτείται προσοχή ακόμα και σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση των δόσεων αυτών για το φόβο των παρενεργειών.<sup>9</sup>

Η πρεδνιζόνη θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ πρωινή δόση για να ελαττωθεί η πιθανότητα εμφάνισης αϋπνίας και να συνοδεύεται με τη λήψη τροφής για αποφυγή ναυτίας και ανάπτυξης πεπτικού έλκους. Σημαντικού βαθμού ανταπόκριση του ασθενούς αναμένεται μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες.<sup>6</sup>

## Αντιμυκητιασική αγωγή

Η *Candida Albicans* ανευρίσκεται στις βλάβες του ΟΛΣ σε ποσοστό που στη βιβλιογραφία ποικίλει από 17% έως 46%, χωρίς εμφανή συσχέτιση με τις βλάβες διαβρωτικού τύπου.<sup>12</sup> Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ο εποικισμός των βλαβών του ΟΛΣ από *Candida* μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της νόσου, ενώ η αντιμυκητιασική αγωγή είναι ικανή να μετατρέψει τις διαβρωτικές βλάβες στην ηπιότερη δικτυωτή μορφή.<sup>13</sup> Σύμφωνα επίσης με μία θεωρία, η αντιμυκητιασική αγωγή προστατεύει από την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στο έδαφος του ΟΛΣ, δεδομένου ότι ελαττώνεται η πιθανότητα παραγωγής του καρκινογόνου N-nitrosobenzylmethyamine από την *Candida Albicans*.<sup>13</sup> Κλινική βελτίωση σε συνδυασμό με ύφεση των συμπτωμάτων έχει αναφερθεί μετά από χρήση **Αμφοτερικίνης Β** αλλά και **Νυστατίνης** και αντιμυκητιασικών του τύπου των **αζολών**, ενώ η αποτελεσματικότητα του αντιμυκητιασικού **γκριζεοφουλβίνη** αμφισβητείται.<sup>14</sup>

## Ρετινοειδή

### α) Τοπικά ρετινοειδή

Οι Sloberg et al (1979)<sup>15</sup> εφάρμοσαν **τρεπινοΐνη** 0,1% σε ειδική βάση προσκόλλησης σε 23 ασθενείς με ΟΛΣ, 17 από τους οποίους παρουσίαζαν διαβρωτική ή ατροφική μορφή της νόσου. Μετά από θεραπεία 2 μηνών, το 70% των ατροφικών και διαβρωτικών βλαβών εμφάνισαν κλινική βελτίωση, ενώ οι υπόλοιπες βλάβες παρέμειναν αμετάβλητες ή και επιδεινώθηκαν. Οι παρενέργειες περιλάμβαναν άλγος και ερύθημα (κυρίως στις περιπτώσεις των διαβρωτικών βλαβών) και ήταν περιορισμένου βαθμού. Οι βλάβες παρουσίασαν υποτροπή μέσα σε 3 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας.<sup>15</sup>

Οι Giustina et al (1986)<sup>16</sup> σε μια διπλή τυφλή μελέτη, εφάρμοσαν gel **ισοτρεπινοΐνης** 0,1% δics ημερη-

σίως σε 10 ασθενείς και συνέκριναν τα αποτελέσματα με 10 μάρτυρες στους οποίους είχε χορηγηθεί placebo. Τα ποσοστά κλινικής βελτίωσης ήταν 90% και 10% για τους ασθενείς και τους μάρτυρες αντίστοιχα, ενώ το 90% των μαρτύρων βελτιώθηκαν επίσης όταν εφαρμόστηκε και σε αυτούς το gel ισοτρεπινοΐνης. Η βελτίωση ήταν μεγαλύτερη για τις δικτυωτές και τις υπερτροφικές βλάβες και μικρότερη για τις βλάβες διαβρωτικού τύπου. Οι παρενέργειες ήταν ελάχιστες.<sup>16</sup>

### β) Συστηματικά ρετινοειδή

Ο Herslse (1982),<sup>17</sup> σε μια συγκριτική μελέτη με μάρτυρες, συνέκρινε την **ετρευνάτη** σε δόση 75 mg ημερησίως με placebo και διαπίστωσε σημαντική διαφορά στην κλινική βελτίωση των βλαβών στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες (93% και 5% αντίστοιχα). Το ποσοστό υποτροπών ήταν ωστόσο, μεγάλο (66% μέσα σε διάστημα 3 μηνών), ενώ 6 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω των παρενεργειών.

Η συστηματική χορήγηση **ισοτρεπινοΐνης** έχει δοκιμαστεί επιτυχώς σε διαβρωτικού τύπου ΟΛΣ ανθεκτικό στα συμβατικά θεραπευτικά σχήματα, αλλά οι ασθενείς εμφανίζουν υποτροπή μέσα σε δύο μήνες από τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>18</sup>

Συμπερασματικά, οι σοβαρές πιθανές παρενέργειες των συστηματικών ρετινοειδών, σε συνδυασμό με τα υψηλά ποσοστά υποτροπής, αποτρέπουν τη χρήση τους σαν φάρμακα πρώτης γραμμής στη θεραπεία του ΟΛΣ. Προς το παρόν, τόσο τα συστηματικά όσο και τα τοπικά ρετινοειδή φαίνεται να είναι χρήσιμα ως συμπληρωματική αγωγή και μόνο.<sup>7</sup>

## Κυκλοσπορίνη

Στην παθογένεση του ΟΛΣ συμμετέχουν ενεργά οι κυτταροκίνες (όπως η IFN $\gamma$ ) που παράγονται από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα πολυπεπίδιο με ανοσοκατασταλτική δράση που εμποδίζει τη μεταγραφή των γονιδίων πολλών κυττοκινών, αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή τους από τα T-λεμφοκύτταρα, ενώ συγχρόνως παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων.<sup>9</sup>

Η χρήση της κυκλοσπορίνης σε **συστηματική** μορφή για τη θεραπεία του ΟΛΣ, είναι απαγορευτική λόγω των σοβαρών παρενεργειών του φαρμάκου, όπως η νεφροτοξικότητα και η υπέρταση.<sup>9</sup>

Η **τοπική** χρήση κυκλοσπορίνης στον ΟΛΣ έχει δοκιμαστεί με καλά αποτελέσματα με τη μορφή στοματικού εκπλύματος (oral rinse), 1 ως 3 φορές ημε-

ρπσίως, χρησιμοποιώντας 5 ml από το κλασικό διάλυμα κυκλοσπορίνης 100 mg/ml (Oral sol Sandimmun-Neoral) που χορηγείται για συστηματική χρήση.<sup>19,20</sup> Έχει επίσης δοκιμαστεί με επιτυχία η τοπική εφαρμογή σκευάσματος κυκλοσπορίνης σε ειδική βάση προσκόλλησης.<sup>21</sup>

## Τακρόλιμους (Tacrolimus)

Το τακρόλιμους είναι ένας ισχυρός μη στεροειδής ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, ο οποίος έχει τη δυνατότητα αναστολής της ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων σε συγκέντρωση 10-100 φορές μικρότερη από αυτή της κυκλοσπορίνης. Το τακρόλιμους έχει λάβει έγκριση για χρήση στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.<sup>22</sup>

Διάφορες, μη ελεγχόμενες με μάρτυρες μελέτες, έχουν υποστηρίξει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην αντιμετώπιση των ανθεκτικών στη θεραπεία διαβρωτικών μορφών του ΟΛΣ.<sup>22,23</sup> Παρ' ότι το tacrolimus είναι γενικά αποτελεσματικό και καλά ανεκτό, στη βιβλιογραφία αναφέρονται συχνές υποτροπές μετά από την διακοπή της θεραπείας.<sup>22</sup> Επιπρόσθετα, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων FDA (US Food and Drug Administration) πρόσφατα εξέδωσε ειδική οδηγία προς τους ιατρούς και ασθενείς, όπου προειδοποιεί την ύπαρξη κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας μετά από χρήση του tacrolimus και συνιστά τη διαλείπουσα χρήση του φαρμάκου, σε ελάχιστη δόση και για σύντομο χρονικό διάστημα.<sup>5</sup>

## Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που παράγονται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA και έχουν τη μορφή μονοκλωνικών αντισωμάτων ή υποδοχέων βιολογικών μορίων. Οι βιολογικοί παράγοντες είναι κατάλληλα σχεδιασμένοι για να παρεμποδίζουν τη λειτουργία των μοριακών οδών που εμπλέκονται στη παθογένεση διαφόρων φλεγμονωδών καταστάσεων.<sup>24</sup>

Μετά από την επιτυχημένη χρήση τους στην ψωρίαση και σε άλλες δερματοπάθειες, έχει επιχειρηθεί η άτυπη ("off label") χρήση των βιολογικών παραγόντων και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις του στοματικού βλεννογόνου. Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά για τη χρήση βιολογικού παράγοντα στη θεραπεία του ομαλού λειχήνα έγινε το 2006 από τους Cheng and Mann.<sup>25</sup> Οι συγγραφείς δημοσίευσαν την περίπτωση μιας ασθενούς 54 ετών, με εκτεταμένο

διαβρωτικό ομαλό λειχήνα της στοματικής κοιλότητας και συνοδές δερματικές βλάβες. Η ασθενής δεν είχε ανταποκριθεί στην χορήγηση τοπικού σκευάσματος tacrolimus για τις στοματικές βλάβες, αλλά ούτε και στη συστηματική χορήγηση πρεδνιζολόνης. Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκε **efalizumab (Raptiva)**. Το φάρμακο αυτό είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της CD11 υπομονάδας του LFA-1 (Leucocyte Function Associated Antigen type 1), το οποίο εμπλέκεται στην ενεργοποίηση και μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων. Η efalizumab χορηγήθηκε υποδορίως σε δόση 0,7 mg/Kgr/εβδομάδα για την πρώτη εβδομάδα και κατόπιν σε δόση 1 mg/Kgr/εβδομάδα. Ήδη από την 5η εβδομάδα παρατηρήθηκε ήπια βελτίωση τόσο των δερματικών, όσο και των στοματικών βλαβών του ομαλού λειχήνα, ενώ τη 10η εβδομάδα η βελτίωση ήταν σημαντική.<sup>25</sup>

Ανάλογα αποτελέσματα καταγράφηκαν σε μία μελέτη του 2007<sup>26</sup> όπου χορηγήθηκε efalizumab σε 4 γυναίκες με διαβρωτικό ομαλό λειχήνα του στόματος για 12 εβδομάδες. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε το ίδιο δοσολογικό σχήμα με τους Cheng and Mann. Τα αποτελέσματα έδειξαν 71% βελτίωση στο ποσοστό της προσβληθείσας επιφάνειας του στοματικού βλεννογόνου (57-96,8%) και 82% βελτίωση στην κλίμακα του πόνου.

Όπως είναι γνωστό, η efalizumab (Raptiva) πρόσφατα αποσύρθηκε από την κυκλοφορία λόγω νευρολογικών επιπλοκών.

Η **alefacept (Amevive)** είναι ένα ανάλογο του LFA-3 (Leucocyte Function Associated Antigen type 3) που η χορήγηση του οδηγεί στην αναστολή της ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων και προαγωγή της απόπτωσής τους.<sup>27</sup>

Η alefacept έχει δοκιμαστεί με επιτυχία στη θεραπεία του ανθεκτικού στις συστηματικές αγωγές στοματικού ομαλού λειχήνα.<sup>28</sup> Στη μελέτη αυτή, οι Fivenson and Mathes χορήγησαν alefacept σε δόση 15 mg/εβδομάδα im, για 12 εβδομάδες, σε δύο ασθενείς με στοματικές και δερματικές βλάβες ομαλού λειχήνα. Είχε προηγηθεί χορήγηση μίας ποικιλίας τοπικών και συστηματικών αγωγών και στους δύο ασθενείς, με πτωχά αποτελέσματα. Τέσσερις εβδομάδες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική βελτίωση, ενώ μετά το πέρας των 12 εβδομάδων παρατηρήθηκε σχεδόν πλήρης ύφεση των βλαβών καθώς και διακοπή εμφάνισης νέων. Η κυκλοφορία της alefacept στην Ελλάδα αναμένεται στο προσεχές μέλλον.<sup>28</sup>

Η **etanercept (Enbrel)** είναι ένας διαλυτός υποδοχέας του TNF που συνδέεται με τον TNF με συνέ-

πεια την αδρανοποίησή του. Η etanercept χορηγείται υποδορίως σε δόση 25-50 mg δις εβδομαδιαίως και έχει επίσημη ένδειξη στη δερματολογία για τη θεραπεία της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Άτυπα έχει δοκιμαστεί με καλά αποτελέσματα και για την αντιμετώπιση του ομαλού λειχήνα του στόματος.<sup>29</sup>

### Διάφορες άλλες θεραπείες

Περιορισμένα και αντιφατικά είναι τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη χρήση της **λεβαμιζόλης**, της **υδροξυκλωροκίνης**, της **μεσαλαζίνης**, της **γλυκυρριζίνης** και της **φαινυτοΐνης** για τη θεραπεία του ΟΛΣ, ενώ η λεβαμιζόλη, η υδροξυκλωροκίνη, η φαινυτοΐνη και η μεσαλαζίνη μπορεί να προκαλέσουν οι ίδιες λειχηνοειδείς αντιδράσεις.<sup>5</sup> Με αμφίβολα αποτελέσματα έχουν επίσης δοκιμαστεί η δοξυσυκλίνη, η ιντερφερόνη-α και η ιντερφερόνη-β.<sup>8</sup> Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν τη χρήση της **δαψόνης** αλλά και της **αζαθειοπρίνης** στις ανθεκτικές περιπτώσεις διαβρωτικού ΟΛΣ, αλλά οι σοβαρές παρενέργειες των φαρμάκων αυτών παρεμποδίζουν τη γενίκευση της χρήσης τους.<sup>9</sup>

Η **PUVA** και η **UVA** έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε σοβαρές περιπτώσεις ανθεκτικών βλαβών ΟΛΣ.<sup>30,31</sup> Ένα σοβαρό μειονέκτημα ωστόσο των θεραπειών με PUVA ή UVA είναι η πιθανότητα ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, γεγονός που αποκτά ακόμα μεγαλύτερη σημασία στο έδαφος μίας νόσου όπως ο ΟΛΣ η οποία θεωρείται προκαρκινική κατάσταση.<sup>32,33</sup>

Σε ασθενείς με εντοπισμένο ΟΛΣ υπερτροφικής μορφής ή σε ύποπτες διαβρωτικές βλάβες που δεν επουλώνονται, έχει προταθεί η **χειρουργική εκτομή** της βλάβης, καθώς συχνά οδηγεί σε ίαση της εντοπισμένης βλάβης, ενώ παράλληλα παρέχεται η δυνατότητα ιστοπαθολογικής επιβεβαίωσης της διάγνωσης.<sup>9</sup>

Η **κρυοχειρουργική** έχει χρησιμοποιηθεί στις περιπτώσεις διαβρωτικού ΟΛΣ ανθεκτικού στην πλειονότητα των θεραπευτικών μέσων και έχει δώσει καλά αποτελέσματα χωρίς επιπλοκές, αλλά με αρκετές υποτροπές.<sup>34</sup>

Το **Laser CO<sub>2</sub>** έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πολυεστιακών βλαβών του ΟΛΣ ή βλαβών σε δυσπρόσιτες περιοχές. Η όλη επέμβαση προκαλεί μικρή ενόχληση στον ασθενή και το τραύμα επουλώνεται χωρίς συρρίκνωση ή ίνωση, ενώ τα ποσοστά υποτροπής ποικίλουν.<sup>35</sup>

Όπως είναι προφανές, τόσο η κρυοχειρουργική, όσο και το laser CO<sub>2</sub> θα πρέπει να εφαρμόζονται σε

βλάβες στις οποίες έχει προηγηθεί βιοψία γιατί με τις διεργασίες αυτές καταστρέφεται ο ιστός και δεν μπορεί να γίνει ιστοπαθολογική εξέταση.<sup>36</sup>

### ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΟΝ ΟΛΣ

Για τους ασθενείς με **ατροφικό** ή **διαβρωτικού** τύπου λειχήνα, όπου ο κίνδυνος για κακοήθη εξαλλαγή είναι, θεωρητικά τουλάχιστον, μεγαλύτερος, επιβάλλεται περιοδική παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα. Οι λιγότερο "ύποπτες" από τις ατροφικού και διαβρωτικού τύπου βλάβες συστήνεται να επανεξετάζονται κάθε 6 μήνες, ενώ στις περισσότερες "ύποπτες" συστήνεται ο επανέλεγχος να γίνεται κάθε τρίμηνο τουλάχιστον. Πιο "ύποπτες" για κακοήθη εξαλλαγή θεωρούνται οι βλάβες της κοιλιακής επιφάνειας και των πλαγίων χειλέων της γλώσσας καθώς και εκείνες του εδάφους του στόματος και των ούλων. Επίσης, η πιθανότητα για κακοήθη εξαλλαγή θεωρείται αυξημένη στις βλάβες που εμφανίζουν συνδυασμό διαφορετικών μορφών ΟΛΣ (π.χ. υπερτροφικού τύπου με ατροφικές περιοχές).<sup>4</sup>

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρ' ότι η αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπειών στο λειχήνα δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη, η θεραπεία με τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή παραμένει η συννηθέστερη οδός για τον έλεγχο των συμπτωματικών βλαβών. Σήμερα ωστόσο, νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χορήγηση βιολογικών παραγόντων, ανοίγουν νέους ορίζοντες για την επιτυχή αντιμετώπιση του ΟΛΣ, ειδικά στην περίπτωση συνύπαρξης δερματικών βλαβών. Τέλος, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής στις βλάβες του ΟΛΣ, επιβάλλεται η περιοδική επανεκτίμηση όλων των ασθενών με ΟΛΣ.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38:370-7.
2. Anuradha C, Reddy B, Nandan S et al. Oral lichen planus. A review. *N Y State Dent J* 2008; 74:66-8.
3. Dissemond J. Oral lichen planus: an overview. *J Dermatolog Treat* 2004; 15:136-40.
4. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:207-14.

5. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J et al. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005; 11:338-49.
6. Edwards P, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68:494-9.
7. Setterfield J, Black M, Challacombe S. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:176-82.
8. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9:86-122.
9. Lodi G, Scully C, Carrozzo M et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:164-78.
10. Epstein J, Wan L, Gorsky M et al. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96:32-7.
11. Lodi G, Scully C, Carrozzo M et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:40-51.
12. Silverman SJ, Gorsky M, Lozada-Nur F et al. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 72:665-70.
13. Vincent SD, Fotos PG, Baker KA et al. Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:165-71.
14. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5:196-205.
15. Sloberg K, Hersle K, Mobacken H et al. Topical tretinoin therapy and oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1979; 115:716-8.
16. Giustina T, Stewart J, Ellis C. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double-blind study. *Arch Dermatol* 1986; 122:534-6.
17. Hersle K, Mobacken H, Slobere K et al. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoid (etretinate). *Br J Dermatol* 1982; 106:77-80.
18. Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83:21-5.
19. Eisen D, Ellis C, Duell E et al. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323:290-4.
20. Eisen D, Griffiths C, Ellis C et al. Cyclosporin wash for oral lichen planus. *Lancet* 1990; 335:535-6.
21. Gaeta G, Serpico R, Femiano F. Cyclosporin bioadhesive gel in topical treatment of erosive oral lichen planus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1994; 7:125-36.
22. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A et al. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138:1335-8.
23. Morrison L, Kratochvil FI, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:617-20.
24. Chong B, Wong H. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2007; 123:129-38.
25. Cheng A, Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol* 2006; 142:680-2.
26. Heffernan M, Smith D, Bentley D et al. A single-center, open-label, prospective pilot study of subcutaneous efalizumab for oral erosive lichen planus. *J Drugs Dermatol* 2007; 6:310-4.
27. O'Neill I. Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *J Oral Pathol Med* 2008 37:575-81.
28. Fivenson D, Mathes B. Treatment of generalized lichen planus with alefacept. *Arch Dermatol* 2006; 142:151-2.
29. Yarom N. Etanercept for the management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8:121.
30. Lundquist G, Forsgren H, Gajecki M et al. Photochemotherapy of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79:554-8.
31. Chen H. A newly developed method for treatment of oral lichen planus with ultraviolet irradiation. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 88:248-52.
32. Forman A, Roenigk H, Caro W. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol* 1989; 125:515-9.
33. Holmstrup P, Thorn J, Rindum J et al. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; 17:219-25.
34. Loitz G, O'Leary J. Erosive lichen planus of the tongue treated by cryosurgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44:580-2.
35. Huerta L, Bagan Sebastian J, Cardona T et al. [Oral lichen planus plaques and homogeneous leukoplakia: comparative results of treatment with CO2 laser]. *Acta Otorinolaringol Esp* 1999; 50:543-7.
36. McCreary C, McCartan B. Clinical management of oral lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1999; 37:338-43.

**Αθήνηλογραφία:** Α. Ξανθινάκη

Νοσοκομείο "Α. Συγγρός",

Ι. Δραγούμν 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα

Τηλ.: 697 655 3630

E-mail: xanthinaki@yahoo.gr



# Το Νεώτερο Αντιισταμινικό με Ισχυρή Αντι-PAF Δράση

# Rupafin®

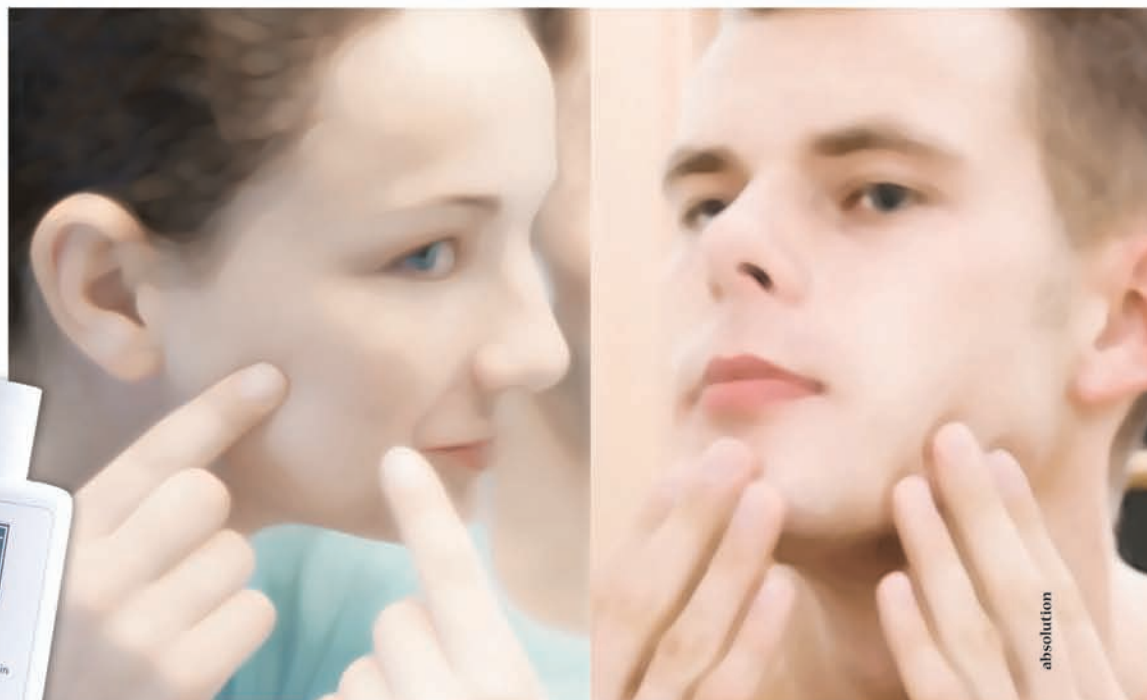
Rupatadine 10mg



## Η Ολοκληρωμένη Αντιμετώπιση των Δερματικών Αλλεργιών

**Όνομασία:** Rupafin 10 mg δισκία. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε δισκίο περιέχει: 10 mg rupatadine (as fumarate). Έκδοχα: λακτόζη 58 mg σαν λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, κωπαίνη μικροκρυσταλλική, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E-172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E-172), μαγνήσιο στεατικό. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη rupatadine ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Η χορήγηση της rupatadine με χυμό γκρέιφρουτ δεν συνιστάται. Η καρδιολογική ασφάλεια της rupatadine εκτιμήθηκε σε μια εκτενή QT/QTc μελέτη. Η rupatadine σε δόσεις μέχρι 10 φορές μεγαλύτερες της θεραπευτικής δόσης δεν εμφάνισε κάποια επίδραση στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) και ως εκ τούτου δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα καρδιολογικής ασφάλειας. Εν τούτοις η rupatadine πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή επιμήκυνση του διαστήματος QT, σε ασθενείς με υποκαλιαιμία που δεν έχει διορθωθεί, σε ασθενείς με επιμένουσες προαρρυθμικές καταστάσεις, όπως κλινικά σημαντική βροδυκαρδία, αιφνίδια ισχαιμία του μυοκαρδίου. Τα rupatadine 10 mg δισκία πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω). Αν και σε κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκαν γενικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια, υψηλότερη ευαισθησία ορισμένων ηλικιωμένων ατόμων δεν μπορεί να αποκλειστεί λόγω του μικρού αριθμού των ηλικιωμένων ασθενών που συμμετείχαν. Τα δισκία rupatadine 10 mg δε συνιστώνται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, η χρήση των δισκίων rupatadine 10 mg δεν συνιστάται προς το παρόν σε αυτούς τους ασθενείς. Λόγω της παρουσίας της λακτόζης μονοϋδρικής στα rupatadine 10 mg δισκία, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσανεξία στη γλυκόζη-γαλακτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκε rupatadine 10 mg σε περισσότερους από 2025 ασθενείς, εκ των οποίων 120 έλαβαν rupatadine για τουλάχιστον 1 έτος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν υπνηλία (9,5%), κεφαλαλγία (6,9%) και κόπωση (3,2%). Η τριπλοσπόντια των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα και δεν απαιτήσαν διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερες εμφανίσεις ανταποχούν σε: συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100) και σποραδικές (ως εδής: Παρακλινικές εξετάσεις: Όχι συχνές: κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασαφής αμινοτρανσφεράση αυξημένη, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, σωματικό βάρος αυξημένο. Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Συχνές: υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη. Όχι συχνές: διαταραχή στην προσοχή. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: Όχι συχνές: επίταση, εφρότητα της ρινός, φαρυγγίτις, βήχας, εφρότητα του φάρυγγα, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινίτις. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Συχνές: εφροστομία. Όχι συχνές: ναυτία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια, δυσπεψία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Όχι συχνές: εξάνθημα. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Όχι συχνές: οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Όχι συχνές: όρεξη αυξημένη. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Συχνές: κόπωση, εξασθένιση. Όχι συχνές: δίψα, δυσφορία, πυρετός. Ψυχιατρικές διαταραχές: Όχι συχνές: ευερεθιστότητα. Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: Olivos Science A.E., Ελευθερίας 4, 145 64 Γηφισιά, Τηλ. 210 5281850. Για την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία. **Επιστημονικό Τμήμα: Τηλ.:2105281731. Τμήμα Φαρμακοπαγρύνθησης: Τηλ.:2105281805.**

# Εξαφανίστε λιπαρότητα, μαύρα στίγματα και σπυράκια!!



## AknoF

### Enzyme Management within the Skin

Μειώνουν λιπαρότητα, μαύρα στίγματα, σπυράκια. Αυξάνουν το κολλαγόνο και την ελαστικότητα. Ανανεώνουν το δέρμα.

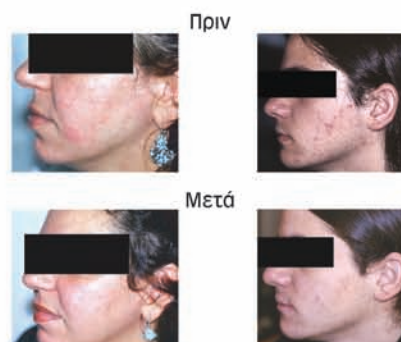
Τα προϊόντα **AknoF** είναι φυτικά, υποαλλεργικά και απολύτως ασφαλή. Η δράση τους είναι μόνο τοπική στο δέρμα με τη δύναμη των φυτικών στερολών. Η κρέμα **AknoF** είναι ιδανική κρέμα ημέρας και νύχτας για λιπαρά δέρματα ανδρών και γυναικών.

### AKNOF ROLL-ON

Απολύτως φυτικό

Αντισηπτικό, αντιφλεγμονώδες  
αντιοξειδωτικό και επούλρωτικό

Το **AknoF Roll-on** εφαρμόζεται και πριν και μετά την κρέμα κάθε δύο ώρες στα σπυράκια μετά από καλό καθαρισμό με **AknoF Soap** ή **Gel**. Μαραίνει τα σπυράκια και αποτρέπει την εμφάνισή τους εάν εφαρμοσθεί εγκαίρως.



Φωτογραφίες από κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Νοσοκομείο Α. Συγγρός

Συνιστώνται από δερματολόγους  
Patent No: PCT/EP00/07315 Made in Germany

ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ ΜΕΣΩ ΦΑΡΜΑΚΑΠΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑ ΚΑΤΑΣΤΗΜΑΤΑ HONDOS CENTER  
ΑΝΑΖΗΤΗΣΤΕ ΤΙΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΣΦΟΡΕΣ

Αποκλειστική Διάθεση: **ΙΝΠΑ Α.Ε.**

17ης Νοεμβρίου 73, Βι.Πα. Πυθαίας, Τ.Κ. 54352 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 951710, Κηφισίας 154, Τ.Κ. 15126, Αθήνα, Τηλ.: 210 8025014, Πληροφορίες: 2310 951709, e-mail: info@inpa-gr.com, www.inpa-gr.com

