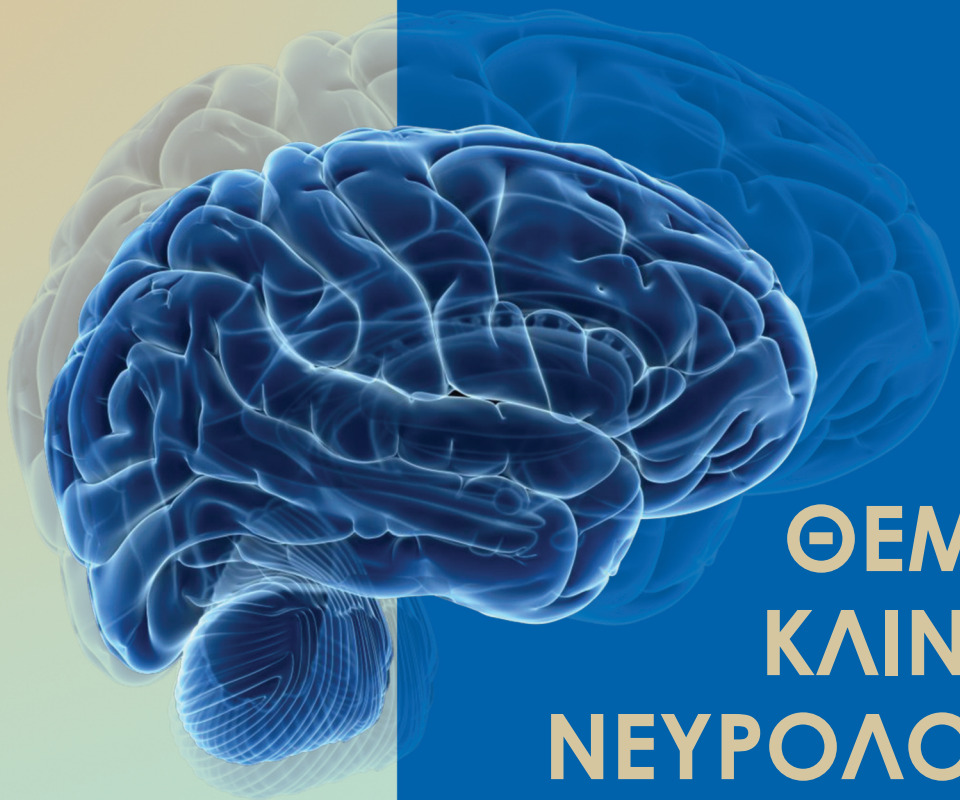


ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ,  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑΣ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

21-23 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2018

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ  
**ONE TO ONE A.E.**



Τηλ.: 210 7254383-385-386 • Fax: 210 7254384

E-mail: [info@one2onesa.com](mailto:info@one2onesa.com)

Site: [www.onetoone-congress.gr](http://www.onetoone-congress.gr)

[f onetoonecongress](https://www.facebook.com/onetoonecongress)



**AMALIA HOTEL  
ΝΑΥΠΛΙΟ**

Καλωσήρθατε στο

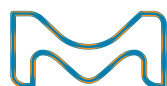
# MAVENCLAD®

\*Η μόνη ανοσοτροποποιητική θεραπεία για Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που μπορεί να προσφέρει έλεγχο της νόσου\* για 4 έτη με μέγιστη, από του στόματος, διάρκεια θεραπείας τις 20 ημέρες τα πρώτα δύο έτη<sup>1,2</sup>

1. MAVENCLAD, ΠΧΠ, 2017. 2. Giovannoni G et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Multiple Sclerosis Journal. Sep 2017. 3. CLARITY study. Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010; 362:416-426.

+Ο έλεγχος της νόσου αναφέρεται στο 75.6% των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών χωρίς επιπλέον θεραπεία τα έτη 3 και 4<sup>2</sup>

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 1 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη MERCK.



**MAVENCLAD®**  
cladribine tablets

INNOVATIVELY SIMPLE®



**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** MAVENCLAD® 10 MG ΔΣΚΙΑ: **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg κλαδρίβριν. **Έκδοχα με γνωστή δράση:** Κάθε δισκίο περιέχει 64 mg σοβητρίλης. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Δισκίο. Λευκό, στρογγυλό, αμφίμετρο δισκίο διαμέτρου 8,5 mm, με χαραγμένη την ενδείξη "C" στη μία πλευρά και "10" στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕ ΠΑΡΗΓΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το MAVENCLAD® ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υψηλή ενεργή υποσπονδυλική σκολίωση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπεραισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Λοιμώση με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ενεργή χρόνια λοίμωξη (φυματίωση ή ηπατίτιδα). Ενεργή τη θεραπεία με κλαδρίβριν σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λαμβάνουν από τη παρόντος ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία. Ενεργή κακοήθεια. Μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min). Κύηση και γαλουχία. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Αιματολογική παρακολούθηση:** Ο τρόπος δράσης της κλαδρίβριν συνδέεται στην μία μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων. Η επίδραση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων είναι δόσοεξαρτημένη. Μειώσιος στον αριθμό των ουδετερόφιλων, στον αριθμό των ερυθρών, στην αιμοσφαιρίνη ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκαν επίσης στις κλινικές μελέτες, αν και αυτές οι παράμετροι συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Πρόσθετες αιματολογικές ανειδίχτητες ενέργειες μπορούν να αναμένονται ενώ η κλαδρίβριν χορηγείται πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® • κατά το έτος 1, πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® • κατά το έτος 2, 2, 4 ή 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε έτος θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι κάτω από 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, θα πρέπει να παρακολουθείται ενεργά μέχρι οι τιμές να αυξηθούν ξανά. Για τις αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία με βάση τους αριθμούς λεμφοκυττάρων του ασθενούς και την υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παρακάτω. **Λοιμώξεις:** Η κλαδρίβριν μπορεί να μειώσει την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού και ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα λοιμώξεων. Η λοίμωξη με HIV, η ενεργή φυματίωση και η ενεργή ηπατίτιδα πρέπει να αποκλειστούν πριν την έναρξη της κλαδρίβριν. Λαμβάνοντας λοιμώξεις μπορεί να ενεργοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας. Συνεπώς, συστάται διάλογη των ασθενών για λαμβάνοντας λοιμώξεις, ιδίως φυματίωση και ηπατίτιδα Β και C, πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1 και το έτος 2. Η έναρξη του MAVENCLAD® θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς. Μια καθυστέρηση στην έναρξη της κλαδρίβριν θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη δότη. Η κλαδρίβριν να ελεγχθεί πλήρως. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για ασθενείς που δεν έχουν υποστεί έκθεση στον ιό ανιμενολογίας-ζωστήρα (varicella-zoster). Συνιστάται εμβολιασμός των ανηλίκων για αντισώματα ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με κλαδρίβριν. Η έναρξη της θεραπείας με MAVENCLAD® πρέπει να καθυστερεί για 4 έως 6 εβδομάδες για να μπορέσει να λάβει χώρα η πλήρης δράση του εμβολίου. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα αυξήθηκε σε ασθενείς που λαμβάναν κλαδρίβριν. Εάν οι αριθμοί λεμφοκυττάρων πέσουν κάτω από 200 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, θα πρέπει να παρακολουθείται ενεργά κατά το έρπητα ζωστήρα με την τοπική τυπική πρακτική κατά τη χρονική διάρκεια της λεμφopenίας βαθμού 4. Οι ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων κάτω από 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup> πρέπει να παρακολουθούνται ενεργά για σημεία και συμπτώματα που υποδεικνύουν λοιμώξεις, ιδίως έρπητα ζωστήρα. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων και συμπτωμάτων, θα πρέπει να αρχίσει αντιιική αγωγή όπως ενδείκνυται κλινικά. Μπορεί να εξεταστεί η διακοπή ή καθυστέρηση του MAVENCLAD® μέχρι την κατάλληλη αντιμετώπιση της λοίμωξης. Περιπτώσεις προοδευτικής πολυσκλήρωσης λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί για την παρανεκρική κλαδρίβριν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για λευχαιμία τριχυνών κυττάρων με διαφορετική θεραπευτική αγωγή. Στη βάση δεδομένων κλινικών μελετών της κλαδρίβριν στην ΠΣ (1.976 ασθενείς, 8.650 έτη ασθενών) δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση PML. Ωστόσο, θα πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία (MRI) πριν την έναρξη του MAVENCLAD® (συνήθως 3 μηνών). **Κακοήθειες:** Στις κλινικές μελέτες, συμβαίνει κακοήγηση παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάναν θεραπεία με κλαδρίβριν σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΠΣ με ενεργές κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να διενεργείται ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν την έναρξη του MAVENCLAD® σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD® να ακολουθούν τις τυπικές διαδικασίες/πρόληψη σύμφωνα προληπτικού ελέγχου για καρκίνο. Αντιυαλίνη. Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβryo και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποτρέπονται την εγκυμοσύνη μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδρίβριν και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφευχθεί εγκυμοσύνη της αντρούφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδρίβριν και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Μεταγενής αιμοτοξ:** Σε ασθενείς που απαιτούν μεταγενής αίματος, συνιστάται η ακτινοβολία των κυττάρων συστατικών αίματος πριν από τη χορήγηση για την αποφυγή αντίδρασης τύπου "μοσχεύματος εναντίον ξενιστή" (*graft-versus-host disease*) (αυξημένη με τη μετάγγιση. Συνιστάται η συνεργασία με αιματολόγο. **Αλλανξ προς και από τη θεραπεία με κλαδρίβριν:** Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανοσοπροσπονητικά ή ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ο τρόπος δράσης και η διάρκεια επίδρασης του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD®. Μια δυνητική πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει επίσης να εξετάζεται όταν χρησιμοποιούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα μετά τη θεραπεία με MAVENCLAD®. Κατά την αλλαγή από ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά της ΠΣ, πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη (βλ. υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παρακάτω). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Αν και η οξεία/χρόνια της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδρίβριν θεωρείται αμελητέα, υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση του MAVENCLAD® δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6). **Δυσανεμία στη φωνητική:** Το MAVENCLAD® μπορεί οσφίβριση. Οι ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα δυσανεμίας στη φωνητική δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Το MAVENCLAD® περιέχει υδροκυονομεταξοταξέδη, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αλληλίων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δυνητικά οδηγώντας σε μια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ενός τέτοιου προϊόντος (ειδικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλή διαλυτότητα, βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, συνιστάται η χορήγηση οποιουδήποτε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος να γίνεται σε απόσταση τουλάχιστον 3 ώρες από εκείνη του MAVENCLAD®, κατά τη διάρκεια του περιορισμένου αριθμού ημερών χορήγησης κλαδρίβριν. **Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα:** Η έναρξη της θεραπείας με κλαδρίβριν αντενδείκνυται σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που επί του παρόντος λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία με π.χ. μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφιδίλη, κυκλοσπορίνη ή αζαθειοπρίνη, η χρόνια χρήση κορτικοστεορδών λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.3). Μπορεί να χορηγηθεί έσβα βραχυπρόθεσμα θεραπεία με συστηματικό κορτικοστεροειδές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδρίβριν. **Άλλα τροποποιητικά της νόσου φαρμακευτικά προϊόντα:** Η χρήση του MAVENCLAD® με ιντερφερόν βήτα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο λεμφopenίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MAVENCLAD® σε συνδυασμό με άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες για ΠΣ δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η ταυτόχρονη θεραπεία δεν συνιστάται. **Αιματολογικά φαρμακευτικά προϊόντα:** Λόγω της επαγωγής από την κλαδρίβριν μείωσης του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μπορούν να αναμένονται πρόσθετες αιματολογικές ανειδίχτητες ενέργειες ενώ η κλαδρίβριν χορηγείται πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ (π.χ. καρβαμαζεπίνη). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. **Εμβόλια (ζωντανά ή εμβόλια εξασθενημένου ιστού):** Η θεραπεία με MAVENCLAD® θα πρέπει να αρχίζει εντός 4 έως 6 εβδομάδων μετά από εμβολιασμό με εμβόλια (ζωντανά ή εξασθενημένου ιστού) λόγω του κινδύνου ενεργού λοίμωξης από το εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με εμβόλια (ζωντανά ή εξασθενημένου ιστού) θα πρέπει να αποφευχθεί κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδρίβριν, εφόσον οι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων του ασθενούς δεν βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. **Ιατρικοί αναστολέτες μεταφορών EN1, CNT3 και BCRP:** Στο επίπεδο απορρόφησης της κλαδρίβριν, η μόνη βιολογική κλινική οδός αλληλεπιδράσης φαίνεται να είναι η πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP ή ABCG2). Η αναστολή του BCRP στη γαστρεντερική οδό μπορεί να αυξήσει την από στόματος βιοδιαθεσιμότητα και τη συστηματική έκθεση της κλαδρίβριν. Γνωστά αναστολέτες BCRP, οι οποίοι μπορεί να τροποποιήσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των υποστρώματων BCRP κατά 20% *in vivo*, περιλαμβάνουν την ελτρομπαφάτη. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κλαδρίβριν είναι υποστρώμα των εξασπρωτικών νουκλεοσιδών (ENT1) και συγκυττάρων νουκλεοσιδών (CNT3) πρωτεϊνών μεταφοράς. Ανάλυση, η βιοδιαθεσιμότητα, η ενδοκυτταρική κατανομή και η νεφρική απέκκριση της κλαδρίβριν μπορεί θεωρητικά να τροποποιηθούν από ισχυρούς αναστολέτες μεταφορών ENT1 και CNT3 όπως δилаξέτη, νεφροσίνη, υδροκίνη, αλοσταζόλη, σουλινάκη ή ροσερίνη. Ωστόσο, οι καθαρές επιπτώσεις από την απόλη των ενδεχόμενων τροποποιήσεων της έκθεσης της κλαδρίβριν είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Παρ' όλη η κλινική σχέση τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι δύσκολη, η συγχρήγηση ισχυρών αναστολέων ENT1, CNT3 ή BCRP συνιστάται να αποφευχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδρίβριν διάρκειας 4 έως 5 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, πρέπει να εξεταστεί η επιλογή εναλλακτικών φαρμακοποιημένων φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς, ή με ελάχιστες ιδιότητες αναστολής μεταφορών ENT1, CNT3 ή BCRP. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, συνιστάται η μείωση της δόσης στην ελάχιστη υποχρεωτική δόση των φαρμακοποιημένων προϊόντων που περιέχουν αυτές τις ενώσεις, η χορήγηση σε απόσταση από και η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. **Ιατρικοί επαγωγείς μεταφορών BCRP και P-gp:** Οι επιδράσεις ισχυρών επαγωγών των μεταφορών εκρος BCRP και P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στη βιοδιαθεσιμότητα και διάθεση της κλαδρίβριν δεν έχουν μελετηθεί επίσημα. Μια πιθανή μείωση της έκθεσης στην κλαδρίβριν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν συγχρηγούνται ισχυροί επαγωγείς μεταφορών BCRP (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή P-gp (π.χ. ριβαμυκίνη, υπερίδο (St. John's Wort)). **Ορμονικά αντισυλληπτικά:** Είναι επί του παρόντος άγνωστο εάν η κλαδρίβριν μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικών επιδρώσεων ορμονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώματα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσέχουν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδρίβριν και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σε κάθε έτος θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). **4.6 Γνωριμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες:** Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβryo και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 1 και το 2, και να αποτρέπεται μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με κλαδρίβριν και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώματα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσέχουν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδρίβριν και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σε κάθε έτος θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Οι γυναίκες που μόνον έχουν ενώ λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD® θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία. Καθώς η κλαδρίβριν παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανειδίχτητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, Συναπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφευχθεί εγκυμοσύνη της αντρούφου τους, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδρίβριν και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Κύηση:** Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο με άλλες ουσίες που αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA, η κλαδρίβριν θα μπορούσε να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3). **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η κλαδρίβριν απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας για σοβαρές ανειδίχτητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MAVENCLAD® και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.3). **Γνωριμότητα:** Στους ποντικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική λειτουργία των σπέρματος. Ωστόσο, επιδράσεις στους όρχεις παρατηρήθηκαν στους ποντικούς και στους πηλίκους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένου ότι η κλαδρίβριν παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανειδίχτητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση. Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφευχθεί εγκυμοσύνη της αντρούφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδρίβριν και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω). **4.8 Ανειδίχτητες ενέργειες:** **Συνολική του προφίλ ασφαλείας:** Οι κλινικά πλέον σχετικές ανειδίχτητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΠΣ οι οποίοι έλαβαν κλαδρίβριν στη δοσόμενη αμερικτική δόση των 3,5 mg/kg για 2 έτη στις κλινικές μελέτες ήταν λεμφopenία και έρπητα ζωστήρα. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου λεμφopenίας βαθμού 3 ή 4 (>500 έως 200 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ή <200 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) σε σύγκριση με την περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν λεμφopenία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4). **Κατάλογος ανειδίχτητων ενεργειών:** Οι ανειδίχτητες ενέργειες που περιγράφονται στον παρακάτω κατάλογο προέρχονται από συγκεντρωμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες στην ΠΣ στις οποίες από στόματος κλαδρίβριν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία στη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg. Η βάση δεδομένων ασφαλείας από αυτές τις μελέτες περιλαμβάνει 923 ασθενείς. Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: Πολύ συχνός (≥1/10), Συχνός (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνός (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιος (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιος (≥1/10.000). Μν γνωστή συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) **Λοιμώξεις και παραρτήσεις:** Συχνές: Στάγοντες έρπης, δερματικές έρπης ζωστήρα. Πολύ συχνές: Φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4). **Αιματολογικές και αιματολογικές ανειδίχτητες ενεργειών:** Πολύ συχνές: Λεμφopenία. Συχνές: Μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων. **Δυσανεμία του στομάχου και του υποδόριου ιστού:** Συχνές: Εξόφληση, αλωπεκία. Περιγραφή των επιλεγμένων ανειδίχτητων ενεργειών. **Λεμφopenία:** Στις κλινικές μελέτες, 20% έως 25% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν σωρευτική δόση κλαδρίβριν 3,5 mg/kg για 2 έτη ως μονοθεραπεία ανέπτυξαν παρόμοια λεμφopenία βαθμού 3 ή 4. Λεμφopenία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με λεμφopenία βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε 2 μήνες μετά την πρώτη δόση της κλαδρίβριν σε κάθε έτος (4,0% και 11,3% των ασθενών με λεμφopenία βαθμού 3 κατά το έτος 1, και το έτος 2, 0% και 0,4% των ασθενών με λεμφopenία βαθμού 4 κατά το έτος 1 και το έτος 2). Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακτούνται ενώ σε φυσιολογικές αριθμούς λεμφοκυττάρων είτε σε λεμφopenία βαθμού 1 εντός 9 μηνών. Για τη μείωση του κινδύνου για σοβαρή λεμφopenία, οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδρίβριν (βλ. παράγραφο 4.4) και πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά κριτήρια για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με κλαδρίβριν. Κακοήθειες Στις κλινικές μελέτες (και στη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σωρευτική δόση κλαδρίβριν από στόματος 3,5 mg/kg, συμβαίνει κακοήγηση παρατηρήθηκαν ουσίως σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κλαδρίβριν (10 συμβαίνει σε 3.414 ασθενείς-έτη [0,29 συμβαίνει ανά 100 ασθενείς-έτη]) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (3 συμβαίνει σε 2.022 ασθενείς-έτη [0,15 συμβαίνει ανά 100 ασθενείς-έτη]) (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανειδίχτητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανειδίχτητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδών κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανειδίχτητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογέων 284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: www.eof.gr. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/117/1212/001-006 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: Ιούλιος 2018 **Λεπτομέρειες πληροφοριών:** για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

**Τρόπος Διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της αγωγής

| Mavenclad 10mg tab (1)                    | Mavenclad 10mg tab (4)                     | Mavenclad 10mg tab (6)                       |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Ενδεικτική Λιανική Τιμή: <b>2.414,15€</b> | Ενδεικτική Λιανική Τιμή: <b>9.562,84 €</b> | Ενδεικτική Λιανική Τιμή: <b>14.694, 71 €</b> |

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανειδίχτητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώστε την “ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”**





# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Βούλγαρης Αλέξανδρος
2. Γεωργακαράκου Χρυσούλα
3. Γκέκας Γεώργιος
4. Κατσουλάκου Σμαράγδα
5. Μαλτέζου Μαριάννα
6. Μίχος Ανδρέας
7. Μπίσσας Κωνσταντίνος
8. Τσανσίζη Βασιλική

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Γκέκας Γεώργιος
2. Κουκούνη Βασιλική
3. Μαρκάκης Ιωάννης
4. Παπαδημητρίου Αλέξανδρος
5. Παπαδημητρίου Δήμητρα
6. Χουλιάρα Βασιλική





## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Σας καλωσορίζω στο Συνέδριο μας, «Θέματα Κλινικής Νευρολογίας 2018», το οποίο πραγματοποιείται από 21 έως 23 Σεπτεμβρίου στο Ξενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ στο Ναύπλιο.

Όπως και στα προηγούμενα Συνέδρια μας, έτσι και φέτος καταβάλαμε κάθε δυνατή προσπάθεια, προκειμένου να διοργανώσουμε ένα Συνέδριο αντάξιο των απαιτήσεων και των προσδοκιών των συναδέλφων μας, όπως αυτό έχει καταξιωθεί στη πλειονότητα των Νευρολόγων.

Γνωρίζουμε ότι οι εξελίξεις στη σύγχρονη Νευρολογία είναι συνεχείς και ανασκευάζουν παλαιότερες απόψεις και γνώσεις. Προσπάθεια μας, αλλά και επιδίωξη μας είναι να παρουσιάσουμε στους συμμετέχοντες ιατρούς τις νέες εξελίξεις στον τομέα της Νευρολογίας είτε αυτές αφορούν μηχανισμούς, που εμπλέκονται στη γένεση των νευρολογικών νοσημάτων, είτε αφορούν τις πλέον σύγχρονες θεραπευτικές δυνατότητες. Όλη αυτή η προσπάθεια στοχεύει στον κλινικό, κυρίως, ιατρό - νευρολόγο, είτε νοσοκομειακό, είτε εξωνοσοκομειακό.

Την προσπάθεια αυτή θα υλοποιήσουν οι ομιλητές του Συνεδρίου πανεπιστημιακοί και ιατροί του ΕΣΥ, με μακροχρόνια κλινική εμπειρία. Θέλω να τους ευχαριστήσω και από αυτό το βήμα για την πολύτιμη συμμετοχή τους στο Συνέδριο.

Στο φετινό πρόγραμμα περιλαμβάνονται οι θεματικές ενότητες:

1. Αυτοάνοσα νοσήματα Κ.Ν.Σ., Π.Ν.Σ. και μυών
2. Ανοιες
3. Ν. Parkinson
4. Ημικρανία - Κεφαλαλγίες

Στο επιστημονικό πρόγραμμα, σε κάθε θεματική ενότητα έχει προβλεφθεί ικανός χρόνος για την διατύπωση ερωτήσεων ή παρατηρήσεων, με σκοπό να υπάρχει διάλογος και συμμετοχή όλων των συμμετεχόντων.

Επίσης, έχει προγραμματισθεί η παρουσίαση αναρτημένων ανακοινώσεων (posters), στα οποία παρουσιάζονται περιστατικά με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Επιπλέον, για όλα τα posters θα γίνει και ποσοτική παρουσίαση το πρωί στις 23 Σεπτεμβρίου, με σκοπό να διατυπωθούν ερωτήσεις, σχόλια και ανταλλαγή απόψεων.

Θέλω να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους για τη συμμετοχή τους στο Συνέδριο.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τις φαρμακευτικές εταιρείες και τους ανθρώπους τους, οι οποίες συμμετέχουν και οι οποίες στήριξαν την προσπάθεια μας να πραγματοποιηθεί το Συνέδριο μας.

Με θερμούς συναδελφικούς χαιρετισμούς  
Ο πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής  
Γεώργιος Γκέκας  
Νευρολόγος  
Τ. Συντονιστής Διευθυντής  
Νευρολογικής Κλινικής  
Γ.Ν.Νίκαιας - Πειραιά



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 21.9.2018**

**15.00 - 16.00:**

**ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗ - ΕΓΓΡΑΦΕΣ**

**16.00 - 17.15:**

**ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΟΙΕΣ.**

**ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Προεδρείο: **Σ. Παπαγεωργίου, Μ. Τσολάκη**

- **Ταξινόμηση - Κλινικά χαρακτηριστικά**  
**Τ. Ντόσκας**
- **Η σχέση της φλεγμονής με την νευροεκφύλιση**  
**Ε. Πελίδου**
- **Γενετικοί παράγοντες στις άνοιες**  
**Ι. Ζαγάνας**
- **Ικανότητα δικαιοπραξίας στην άνοια**  
**Π. Βοσκού**
- **Θεραπευτικά πρωτόκολλα**  
**Σ. Παπαγεωργίου**

**17.15 - 18.45:**

**ΝΟΣΟΣ PARKINSON. ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

**17.15 - 17.45:**

**N. Parkinson. Νευροεκφύλιση  
που δημιουργεί ανοϊκά σύνδρομα**

Προεδρείο: **Λ. Στεφανής - Σ. Κονιτσιώτης**

Ομιλητής: **Β. Κουκούνη**

**17.45 - 18.15:**

**Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσεως  
Μια αμφιλεγόμενη κλινική οντότητα**

Προεδρείο: **Λ. Στεφανής - Σ. Κονιτσιώτης**

Ομιλητής: **Α. Λεονάρδος**

**18.15 - 18.45:**

**Νοητικές και κινητικές εκδηλώσεις  
στα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα**

Προεδρείο: **Λ. Στεφανής - Σ. Κονιτσιώτης**

Ομιλητής: **Μ. Μπόζη**

**18.45 - 19.00:**

**ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**



19.00 - 20.15:

## ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

### ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ, ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Προεδρείο: Δ. Μητσικώστας - Β. Καραρίζου

19.00 - 19.40:

Ταξινόμηση - Αιτιοπαθογένεια

Διαγνωστικά κριτήρια: Θ. Κωνσταντινίδης

Θεραπευτικά πρωτόκολλα: Β. Γκουρμπαλή

19.40 - 20.00:

Αθροιστική κεφαλαλγία και κεφαλαλγία τάσεως

Α. Πατρικίου

20.00 - 20.10:

Συμπεράσματα - Σχόλια: Δ. Μητσικώστας

20.10 - 21.20:

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΕΣ.

### ΟΤΑΝ Η ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

Προεδρείο: Κ. Καραγεωργίου - Α. Αγαθονίκου

20.10 - 20.20:

1. Εισαγωγή: Γ. Γκέκας

20.20 - 20.40:

2. Ομιλητής: Π. Σταμάτη

- Διαχωρισμός έσω καρωτίδος / σπονδυλικής αρτηρίας
- Πρωτοπαθής αγγειίτιδα εγκεφάλου
- Κροταφική αρτηρίτιδα
- Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων

20.40 - 21.00:

3. Ομιλητής: Α. Τερεντίου

- Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία:
  - α. Αιμορραγία στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και το στέλεχος.
  - β. Αιμορραγία στην παρεγκεφαλίδα.
- Υπαραχνοειδής αιμορραγία
- Οξύ / χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα





# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

21.00 - 21.20:

4. Ομιλητής: **Δ. Βελτσίστα**

- **Ενδοκρανικές χωροκατακτητικές βλάβες**
  - α. Όγκοι εγκεφάλου
  - β. Απόστημα εγκεφάλου
- **Καλοήθης ενδοκράνιος υπέρταση**
- **Διαταραχές στην παραγωγή και κυκλοφορία του ΕΝΥ**
  - α. Αποφρακτικός υδροκέφαλος
  - β. Υδροκέφαλος χαμηλής πίεσεως
  - γ. Σύνδρομο χαμηλής πίεσεως του ΕΝΥ

21.20 - 21.30:

**ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Προεδρείο: **Κ. Καραγεωργίου - Δ. Μητσικώστας**

21.30:

**ΔΕΙΠΝΟ**

## ΣΑΒΒΑΤΟ 22.9.2018

09.30 - 13.30:

**ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ Κ.Ν.Σ.**

09.30 - 10.00:

**Βασικές έννοιες Νευροανοσολογίας.**  
**Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στη γένεση των αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων**

Προεδρείο: **Γ. Δερετζή**

Ομιλητής: **Δ. Παπαδόπουλος**

10.00 - 10.40:

**Πολλαπλή σκλήρυνση.**  
**Από την αιτιοπαθογένεια στη θεραπεία.**  
**Θεραπευτικά πρωτόκολλα.**

Προεδρείο: **Ι. Μυλωνάς - Α. Παπαδημητρίου**

Ομιλητής: **Γ. Δερετζή - Ε. Κούτλας**

# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018



10.40 - 11.00:

**Νεώτερες θεραπείες που στοχεύουν  
στη δράση των Β-λεμφοκυττάρων.**

**Μηχανισμοί δράσεως**

Ομιλητής: **Μ. Αναγνωστούλη**

11.00 - 11.40:

**Νοσήματα του φάσματος ΝΜΟ.**

**Διαφορές στην αιτιοπαθογένεια - Διαφορές στη θεραπεία -  
Θεραπευτικά πρωτόκολλα**

Προεδρείο: **Ι. Μυλωνάς - Α. Παπαδημητρίου**

Ομιλητής: **Θ. Δαρδιώτης - Β. Κωσταδήμα**

11.40 - 12.00:

**ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Προεδρείο: **Ι. Μυλωνάς - Α. Παπαδημητρίου**

12.00 - 12.20:

**ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

12.20 - 13.00:

**Αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες.**

**Παθοφυσιολογία - κλινική εικόνα.**

**Θεραπευτική αντιμετώπιση.**

Προεδρείο: **Γ. Δερετζή - Α. Ταβερναράκης**

Ομιλητής: **Σ. Μαρκούλα**

13.00 - 13.30:

**Αναστρέψιμα ανοϊκά σύνδρομα με εικόνα  
«εγκεφαλοπάθειας»**

Προεδρείο: **Θ. Θωμαΐδης - Ε. Πελίδου**

Ομιλητής: **Β. Τσιμούρτου - Ι. Πατραμάνη**

13.30 - 14.00:

**Χρόνια εγκεφαλοπάθεια τραυματικής αιτιολογίας**

Προεδρείο: **Θ. Θωμαΐδης - Ν. Μακρής**

Ομιλητής: **Ε. Κουρεμένος**

14.00 - 14.15:

**ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Προεδρείο: **Θ. Θωμαΐδης - Γ. Δερετζή**



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

14.15 - 16.15:

## ΓΕΥΜΑ - ΔΙΑΚΟΠΗ

16.15 - 17.30:

### ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ Π.Ν.Σ.

Νευροπάθειες αυτοάνοσης αιτιολογίας,  
οξείες και χρόνιες.

Γαγγλιονοπάθειες αισθητικές και ΑΝΣ

Προεδρείο: **Ε. Χρόνη**

Οξείες νευροπάθειες αυτοάνοσης αιτιολογίας

**Δ. Μανώλη**

Χρόνιες νευροπάθειες αυτοάνοσης αιτιολογίας

**Α. Κωδούνης**

Γαγγλιονοπάθειες ΑΝΣ &

Αισθητικές Γαγγλιονοπάθειες

**Ε. Χρόνη**

17.30 - 18.10:

### ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΥΩΝ

Αυτοάνοση μυασθένεια και μυασθενικό  
σύνδρομο Lambert-Eaton.

Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος  
και των αντισωμάτων.

Θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Προεδρείο: **Ε. Χρόνη**

17.30 - 17.50:

Ανοσολογική και κλινική ανασκόπηση

**Β. Ζούβελου**

17.50 - 18.10:

Θεραπευτικοί αλγόριθμοι στην κλινική πράξη

**Δ. Παπαδημητρίου**



18.10 - 18.50:

## ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ

Ποιές είναι και ποιά η Παθοφυσιολογία τους σε σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Θεραπευτική αντιμετώπιση.

Προεδρείο: Κ. Καρυδάκης - Β. Καραρίζου

Ομιλητής: Γ. Παπαδήμας - Κ. Παπαδόπουλος

18.50 - 19.00:

## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Προεδρείο: Ε. Χρόνη - Κ. Καρυδάκης

19.00 - 19.20:

## ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

19.20 - 20.00:

## Ο ΡΟΛΟΣ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

Προεδρείο: Μ. Αναγνωστούλη - Δ. Παπαδόπουλος

Ομιλητής: Β. Χουλιάρα

20.00 - 21.15:

## ΑΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ - ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΟΣ - ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ ΒΑΔΙΣΕΩΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ «ΜΥΕΛΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ»

Προεδρείο: Ε. Κουρεμένος - Σ. Δωρής

20.00 - 20.15:

Εισαγωγή. Αρχιτεκτονική Νωτιαίου Μυελού  
Γ. Γκέκας

20.15 - 20.30:

Αυχενική μυελοπάθεια, συνεπεία αυχενικής  
σπονδύλωσης  
Σ. Δευτεραίος





# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

20.30 - 20.45:

**Αγγειακά συμβάματα Νωτιαίου Μυελού.  
Σύνδρομο προσθίας νωτιαίας αρτηρίας,  
αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία**

**J. Rudolf**

20.45 - 21.00:

**Δεσμική μυέλωση από έλλειψη Βιταμίνης B12**

**Χ. Πλαστήρα**

21.00 - 21.15:

**Μυελίτιδες, διαφόρου αιτιολογίας**

**Δ. Ράλλης**

21.15 - 21.30:

**ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Προεδρείο: **Ε. Κουρεμένος - Σ. Δωρής**

21.30:

**ΔΕΙΠΝΟ**

## ΚΥΡΙΑΚΗ 23.9.2018

09.30 - 11.00:

**ΑΣΤΑΘΕΙΑ ΣΤΑΣΕΩΣ ΚΑΙ ΒΑΔΙΣΕΩΣ.  
ΕΝΑ ΣΥΧΝΟ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ**

Προεδρείο: **Σ. Τσιάρα - Ι. Μαρκάκης**

**Σύστημα ισορροπίας**

**Γ. Γκέκας**

**Ο ρόλος του αιθουσαίου συστήματος στην ισορροπία:**

**Γ. Γκέκας**

**Διαταραχές αισθητικότητας, ως αιτία αστάθειας**

**Σ. Ράλλη**

# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018



**Δυσλειτουργία παρεγκεφαλίδος - Τοξικά αίτια:  
παράγοντες αστάθειας**

**Κ. Γιαννοπούλου**

**Υδροκέφαλος**

**Σ. Μουσιώλης**

**11.00 - 11.30:**

**ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

**11.30 - 12.30:**

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ**

Προεδρείο: **Α. Καπώνη - Γ. Εμμανουήλ**

Σχόλια: **Θ. Θωμαΐδης - Β. Κωσταδήμα**

**12.30 - 14.00:**

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ**

Προεδρείο: **Π. Αγγελιδάκης - Ε. Τσαμπαλάς**

Σχόλια: **Κ. Καρυδάκης - Ε. Πελίδου**



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ

### **Αγαθονίκου Αλέξανδρος**

Νευρολόγος, Συντονιστής-Διευθυντής  
Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΚΑΤ

### **Αγγελιδάκης Παναγιώτης**

Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική Γ.Ν.Α.  
«Ο Ευαγγελισμός»

### **Αναγνωστούλη Μαρία**

Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας  
Ε.Κ.Π.Α., Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική  
Κλινική, Νοσοκομείο "Αιγινήτειο"

### **Βελτσίστα Δήμητρα**

Νευρολόγος, Επικουρικός Ιατρός  
Πανεπιστημιακής Νευρολογικής  
Κλινικής Πατρών

### **Βοσκού Παναγιώτα**

Νευρολόγος,  
Διδάκτωρ Ιατρικής Αθηνών

### **Γιαννοπούλου Κωνσταντίνα**

MD, PhD, Νευρολόγος,  
Υπεύθυνη Ιατρείου Μνήμης  
Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»

### **Γκέκας Γεώργιος**

Νευρολόγος, τ. Συντονιστής Διευθυντής  
Νευρολογικής Κλινικής Γενικού  
Νοσοκομείου Νίκαιας-Πειραιά  
«Άγιος Παντελεήμων»

### **Γκουρμπαλή Βασιλική**

MD, PhD, Επιμελήτρια Β' Νευρολογική  
Κλινική Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

### **Δαρδιώτης Θέμης**

Νευρολόγος, Επίκουρος Καθηγητής  
Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

### **Δερετζή Γεωργία**

Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής  
Κλινικής, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου  
Θεσσαλονίκη

### **Δευτεραίος Σπυρίδων**

Νευρολόγος

### **Δωρής Στυλιανός**

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής,  
Ευρωκλινική Αθηνών

### **Εμμανουήλ Γαρυφαλλιά**

Νευρολόγος,  
Συνεργάτης Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### **Ζαγάνας Ιωάννης**

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

### **Ζούβελου Βασιλική**

Νευρολόγος, Τμήμα Νευρομυϊκών  
Νοσημάτων, Α' Πανεπιστημιακή  
Νευρολογική Κλινική  
«Αιγινήτειο Νοσοκομείο»

### **Θωμαΐδης Θωμάς**

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής  
Κλινικής Νοσοκομείου «Ερυθρός Σταυρός»

### **Καπώνη Αφροδίτη**

Νευρολόγος, Επιστημονική Διευθύντρια  
Ευρωκλινική Αθηνών

# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ

### **Καραγεωργίου Κλημεντίνη**

Νευρολόγος - Ψυχίατρος, MD, PhD,  
Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής,  
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### **Καραρίζου Βασιλική**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας,  
Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α.,  
Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

### **Καρυδάκης Κλεάνθης**

Συντονιστής Διευθυντής,  
Νευρολογικό Τμήμα ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

### **Κονιτσιώτης Σπυρίδων**

Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

### **Κουκούνη Βασιλική**

Επιμελήτρια Α' Νευρολογικής Κλινικής Γ.Ν.  
Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

### **Κουρεμένος Ευάγγελος**

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής  
Νευρολογικής Κλινικής 251 Γ.Ν.Α.

### **Κούτλας Ευάγγελος**

Νευρολόγος,  
Διευθυντής Νευρολογίας ΕΣΥ

### **Κωδούνης Αντώνης**

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής  
Κλινικής «251 ΓΝΑ», Γενικός Γραμματέας  
Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής  
Νευροφυσιολογίας

### **Κωνσταντινίδης Θεόδωρος**

Νευρολόγος, MD, PhD, Πρόεδρος  
Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής  
Νευροφυσιολογίας

### **Κωσταδήμα Βασιλική**

Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,  
Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

### **Λεονάρδος Αθανάσιος**

Νευρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης,  
Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική,  
Ε.Κ.Π.Α.

### **Μακρής Νικόλαος**

Νευρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής  
Νευρολογικό τμήμα Γ.Ν.Π  
«Ο Άγιος Ανδρέας»

### **Μανώλη Δήμητρα**

Επιμελήτρια Νευρολογικής Κλινικής  
251 ΓΝΑ, Ταμίας της Ελληνικής  
Νευροφυσιολογικής Εταιρείας

### **Μαρκάκης Ιωάννης**

Νευρολόγος, Επιστημονικά υπεύθυνος  
Νευρολογικής Κλινικής Γενικού  
Νοσοκομείου Νίκαιας-Πειραιά  
«Άγιος Παντελεήμων»

### **Μαρκούλα Σοφία**

Επιμελήτρια Α', Πανεπιστημιακή  
Νευρολογική Κλινική Ιωαννίνων



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ

### **Μητσικώστας Δήμος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας,  
Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α.,  
Νοσοκομείο «Αιγινήτειο», Πρόεδρος  
Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας

### **Μουσιώλης Σέργιος**

Νευρολόγος, Υποψήφιος Διδάκτωρ  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

### **Μπόζη Μαρία**

Επιμελήτρια Α' Νευρολογίας Ψυχιατρικό  
Νοσοκομείο Αθηνών, Επιστημονική  
Συνεργάτης Β' Νευρολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιατρείο Parkinson,  
Νοσοκομείο «Αττικόν»

### **Μυλωνάς Ιωάννης**

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας  
Ιατρικής Σχολής Θεσσαλονίκης

### **Ντόσκας Τριαντάφυλλος**

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Ν.Ν.Α

### **Παπαγεωργίου Σωκράτης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας  
και Νευροψυχολογίας Ιατρικής Σχολής  
ΕΚΠΑ, Υπεύθυνος Μονάδας Νοητικών  
Διαταραχών/Άνοιας Β' Νευρολογική  
Κλινική ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

### **Παπαδήμας Γεώργιος**

Νευρολόγος, MD, PhD, Νοσοκομείο  
«Αιγινήτειο»

### **Παπαδημητρίου Αλέξανδρος**

Νευρολόγος, Ομότιμος Καθηγητής  
Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Παπαδημητρίου Δήμητρα**

Νευρολόγος, MD, PhD, Διευθύντρια  
Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου  
«Ερρίκος Ντυνάν»

### **Παπαδόπουλος Δημήτριος**

Νευρολόγος-Νευροανοσολόγος,  
Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος  
και Υπεύθυνος Ιατρείου Πολλαπλής  
Σκλήρυνσης, Ιατρικό Αθηνών-Κλινική  
Παλαιού Φαλήρου

### **Παπαδόπουλος Κωνσταντίνος**

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ  
«Αιγινήτειο Νοσοκομείο»

### **Πατραμάνη Ιωάννα**

Νευρολόγος, Πανεπιστημιακή  
Υπότροφος Νευρολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

### **Πατρικίου Αρτεμής**

Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής,  
Νοσοκομείο «Μετροπόλιταν»

### **Πελίδου Εριέττα-Συγκλητή**

Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

### **Πλαστήρα Χριστίνα**

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Νευρολογικού  
Τμήματος, Νοσοκομείο «Mediterraneo»



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ

### **Ράλλη Στυλιανή**

Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,  
Πανεπιστημιακή Κλινική Λάρισας

### **Ράλλης Δημήτριος**

Επιμελητής Α' Νευρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

### **Σταμάτη Πολυξένη**

Επικουρικός Νευρολόγος Γ.Ν.  
«Ασκληπιείο Βούλας»

### **Στεφανής Λεωνίδας**

Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροβιολογίας,  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

### **Ταβερναράκης Αντώνης**

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής  
Κλινικής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

### **Τερεντίου Ασπασία**

Επιμελήτρια Α', Νευρολογικής  
Κλινικής «ΝΙΜΤΣ»

### **Τσαμπαλός Ευάγγελος**

Νευρολόγος - Επιμελητής  
Α' Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης

### **Τσιάρα Σοφία**

Νευρολόγος, Συντονίστρια  
Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής,  
Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς»

### **Τσιμούρτου Βασιλική**

Διευθύντρια ΕΣΥ Νευρολογίας,  
Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική  
Γ.Ν.Θ "Γ. Παπανικολάου"

### **Τσολάκη Μάγδα**

MD, PhD, Νευρολόγος-Ψυχίατρος,  
Θεολόγος, Καθηγήτρια Α.Π.Θ.,  
Διευθύντρια Α' Νευρολογικής Κλινικής  
ΑΧΕΠΑ, Πρόεδρος της Πανελληνίας  
Ομοσπονδίας Νόσου Alzheimer

### **Χουλιάρα Βασιλική**

Επιμελήτρια Α' Νευρολογικής Κλινικής  
Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας-Πειραιά  
«Άγιος Παντελεήμων»

### **Χρόνη Ελισάβετ**

Καθηγήτρια Νευρολογίας  
Πανεπιστημίου Πατρών

### **Rudolf Jobst**

Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,  
Νευρολογική Κλινική Γ.Ν.Θ.  
«Παπαγεωργίου»



# ΕΔΡΑΙΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ<sup>1-3</sup>

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ **152.500** ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ<sup>4</sup>

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ **487.000** ΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ<sup>4</sup>



TVSad/01.2017

#### Βιβλιογραφία:

**1.** Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910. **2.** Butzkueven H, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1190-1197. **3.** Tysabri Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος **4.** Foley J et al. Poster presented at ECTRIMS 2016. P.1229. (<http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145912/john.foley.long-term.safety.of.natalizumab.treatment.in.multiple.sclerosis.html?f=m2>). Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης 11/01/2017.

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 17-19: Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.



Λ. Κηφισίας 274, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα  
Τηλ: 210 8771500 Fax: 210 6891918  
e-mail: [info@genesispharma.com](mailto:info@genesispharma.com)  
[www.genesispharma.com](http://www.genesispharma.com)

TY SABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα που να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του TY SABRI. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TY SABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης)** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TY SABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. με πλασμαφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Ασθενείς με PML που ελάμβαναν θεραπεία με το TY SABRI πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS το οποίο παρουσιάζεται εντός ημερών έως και μερικών εβδομάδων μετά την πλασμαφαίρεση και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συσχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων** Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TY SABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοπρόσπτωση. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις ανοσοπρόσπτωσης δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TY SABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκαυμάτων και μνιγγιτίδας που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκαυστική ή μνιγγιτίδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκαυστική ή μνιγγιτίδα. Η οξεία αμφιβλαστροειδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβλαστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπιτοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε TY SABRI και μπορεί δυνατικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβλαστροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του TY SABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συσταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TY SABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλάβουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TY SABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TY SABRI θα πρέπει να διακοπεί έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TY SABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαιδευτική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συσταγογραφώσουν το TY SABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TY SABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TY SABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερειναισθησία). **Υπερειναισθησία** Αντιδράσεις υπερειναισθησίας έχουν συσχετιστεί με το TY SABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της. Ο κίνδυνος υπερειναισθησίας ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτέθηκαν στο TY SABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερειναισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερειναισθησίας. Διακόψτε τη χορήγηση του TY SABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερειναισθησίας. Σε ασθενείς που εμφανίσουν αντίδραση υπερειναισθησίας θα πρέπει να διακόπεται οριστικά η θεραπεία με το TY SABRI. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TY SABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TY SABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 για τον ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποστηρίχθηκε με βραχυπρόθεση χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TY SABRI. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοπροσπονητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TY SABRI σε ασθενείς που αλλοζών από DMΤs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλοζών από αυτές τις θεραπείες με TY SABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (βλ. παράγραφο 4.8), παρόμοια με τους ασθενείς που αλλοζών από ανοσοκατασταλτικά σε TY SABRI. βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML, θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επανόραση στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίσουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλτικής πριν από την έναρξη θεραπείας με TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMΤ σε TY SABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανεπενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TY SABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δπλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλοζών κατευθείαν από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμεράνη σε TY SABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλησης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Μετά τη διακοπή της φινγκολιμίδης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στοδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλησης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Η περιφρονιμίδα αποβάλλεται οργάνω από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της περιφρονιμίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περλήλη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της περιφρονιμίδης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλησης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από περιφρονιμίδα σε TY SABRI. Η αλεμτουζομίμη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TY SABRI μετά την αλεμτουζομίμη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσογονικότητα** Παροξύνσεις της νόσου ή συμπτώματα που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιωθείσει μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, καθώς η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TY SABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερειναισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TY SABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερειναισθησίας κατά την επαναρρόληση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιωθείσει μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TY SABRI. **Ηπατική περιστατική** Σοβαρές ανώμαλες ανιψιόμενες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανόραση της θεραπείας με TY SABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ανοσολογικό ή φυσιολογικό δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TY SABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TY SABRI θα πρέπει να διακοπεί. **Διακοπή της θεραπείας με TY SABRI** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλατιμεράνη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετο ανοσοκατασταλτικό δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητο μια περίοδος έκπλησης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περιεχόμενο του TY SABRI σε νάτριο** Το TY SABRI περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νάτριο ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml κλωρίδιου νατρίου 9mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (ή 406mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TY SABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMΤs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοπρόσθηση** Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοικτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική απόκριση σε αμνηστική εμφάνιση (τοξοειδές τεστ) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χημική ανοσολογική απόκριση στην ανοσογόνο KLN (keyhole limpet haemocyanin- την αμμουσινίνη από πεταλιές *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με το TY SABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητρώο κύησης, από περιστατικό μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TY SABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για το TY SABRI περιλαμβάνονται 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι

TY SABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα που να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του TY SABRI. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TY SABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης)** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TY SABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. με πλασμαφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Ασθενείς με PML που ελάμβαναν θεραπεία με το TY SABRI πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS το οποίο παρασιτάει εντός ημερών έως και μερικών εβδομάδων μετά την πλασμαφαίρεση και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συσχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων** Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TY SABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοπρόσπτωση. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρώσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TY SABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκαυματοειδούς και μηνιγγιτίδας που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκαυματοειδής ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκαυματοειδής ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβλαστροειδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβλαστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπιτοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε TY SABRI και μπορεί δυνατικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβλαστροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του TY SABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συσταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TY SABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλάβουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TY SABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TY SABRI θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TY SABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαιδευτική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συσταγογραφήσουν το TY SABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TY SABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TY SABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερειαισθησία). **Υπερειαισθησία** Αντιδράσεις υπερειαισθησίας έχουν συσχετιστεί με το TY SABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της. Ο κίνδυνος υπερειαισθησίας ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανειστέθηκαν στο TY SABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερειαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερειαισθησίας. Διακόψτε τη χορήγηση του TY SABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερειαισθησίας. Σε ασθενείς που εμφανίσουν αντίδραση υπερειαισθησίας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με το TY SABRI. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TY SABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TY SABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για τον ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποστηρίχθηκε με βραχυπρόθεση χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυπρόθεση χορήγησης κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TY SABRI. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικό φάρμακο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TY SABRI σε ασθενείς που αλλόχως από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλόχως από αυτές τις θεραπείες με TY SABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (π.χ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλόχως από ανοσοκατασταλτικά σε TY SABRI, βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML), θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επανόραση στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίσουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλτικής πριν από την έναρξη θεραπείας με TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TY SABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TY SABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δπλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλόχως κατευθύνονται από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμεράνη σε TY SABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλησης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Μετά τη διακοπή της φινγκολιμίδης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στοδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλησης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Η τερηφονομίδα αποβάλλεται οργάνω από το σώμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της τερηφονομίδης από το σώμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περλήνλη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τερηφονομίδης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλησης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από τερηφονομίδα σε TY SABRI. Η αλκυτοζουμινάμη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TY SABRI μετά την αλκυτοζουμινάμη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσογονικότητα** Παροξύνσεις της νόσου ή συμπτώματα που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιωθείσει μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, καθώς η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TY SABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερειαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TY SABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερειαισθησίας κατά την επαναρρόληση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιωθείσει μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TY SABRI. **Ηπατική περιστατική** Σοβαρές ανώμαλες ανιχνεύσιμες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανόραση της θεραπείας με TY SABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TY SABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TY SABRI θα πρέπει να διακόπτεται. **Διακοπή της θεραπείας με TY SABRI** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλατιμεράνη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετο ανοσοκατασταλτικό δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτική υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητο μια περίοδος έκπλησης του natalizumab. Βραχυπρόθεση χορήγησης στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περιεχόμενο του TY SABRI σε νάτριο** Το TY SABRI περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νάτριο ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml κλωροϊδίου νατρίου 9mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (ή 406mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TY SABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοποιήσεις** Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοικτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική απόκριση σε αναμνηστικό εμβολιασμό (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χημική ανοσολογική απόκριση στο νεοαντιγόνο KLN (keyhole limpet haemocyanin- την αμμουσινίνη από πεταλιές *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με το TY SABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητρώο κύησης, από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TY SABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για το TY SABRI περιλαμβάνονται 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι



εκβάσεις ήταν διαθέσιμες. Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μεζόνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν με άλλα μητρικά κύματα στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περιστατικό από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ήπια έως μέτρια θρομβοπενία και αναμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί με TYSABRI κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Συνώνως, συνιστάται τα νεογνά γυναικών που εκτίθενται στο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης να παρακολουθούνται για πιθανές αιματολογικές ανωμαλίες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινικά κατάσταση του ασθενούς και η πιθανή επιπλοκή της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Θηλασμός** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλέων νιδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβαίνουν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον πιθανό ότι το natalizumab θα επηρεάσει τη επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένης της ζήτησης που έχει αναφερθεί συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να συμβουλεύονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτή να υποχωρήσει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκληρήνωση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στη συνιστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζέλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος σχετιζόμενα με την έγχυση. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: 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. **Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA Δομώξεις και παρασιτώσεις** Συχνές: Ουρολοιμώξη, Ρινοφαρυγγίτιδα. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: Κνίδωση, Όχι συχνές: Υπερευαισθησία. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Συχνές: Κεφαλαλγία, Ζέλη, Όχι συχνές: Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Συχνές: Έμετος, Ναυτία. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Συχνές: Αρθραλγία. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Συχνές: Ρίγη, Πυρεξία, Κόπωση. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** **Αντιδράσεις στην έγχυση** Σε ελεγχόμενες διετελικές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, οριστική ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές συνέβησαν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,7%). (Εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονται ζέλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. **4.9 Διευκρίνιση υπερευαισθησίας** Σε διετελικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό 4% των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον πιο συνήθως αναφέρονται όπως εξάνθημα και κνίδωση. **Ανταγονιστικότητα** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Εμφανίστηκαν αντι-natalizumab αντισώματα (μία θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η εμφάνισή τους παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και με την εμφάνισή τους παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονται ρίγη, ναυτία, έμετος και εξόφλη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για εμφάνισή τους παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευθούν με και επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με εμφάνισή τους αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν εμφάνισή τους παρουσία αντισωμάτων. **Δομώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις** Σε διετελικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Μία περίπτωση διάβρωσης από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν διέκοψε τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη. Σε κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις από έρπη (ός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ίος του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν το natalizumab απ' ό,τι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας και μηνιγγίτιδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με σκληρήνωση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI. Η διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI πριν από την εκδήλωση κυμαίνονταν από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά OAN έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβάρα περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφότερους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντιική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCV GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης του TYSABRI μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. **Ηπατικά περιστατικά** Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερκορεθιμωσιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναμία και αιματολογική αναμία** Σοβάρα περιστατικά αναμίας και αιματολογικής αναμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιοδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. **Βλ. παράγραφο 4.3. Επίδρασεις σε εργαστηριακές εξετάσεις** Σε διετελικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινόφιλα, βασεόφιλα και ερυθρότητα ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινόφιλα και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοφωρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10<sup>9</sup>/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επόστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές πωσινόφιλης (αριθμός πωσινόφιλων > 1.500/mm<sup>3</sup>) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, το αυξημένο επίπεδο πωσινόφιλων υποχώρησαν. **Παιδιατρικές πληθυσμιακές** Σοβάρες ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετα-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα όσηματα ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1. Περιστατικό ερπητικής μηνιγγίτιδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της οξέως οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/06/346/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 02/2017 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> **Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία. **ΤΙΜΗ: Ενδεικτική Τιμή (N.T.):** TYSABRI CS, SOLINF 300MG/15ML VIAL BtX1 VIALx1 5ML: 1.123,61€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

# ΧΟΡΗΓΙΕΣ

**MERCK**



**Specifar**

A Teva Company

**SANOFI GENZYME** 

 **NOVARTIS**

  
**innovis**  
Future health today

 **GENESIS**  
pharma

 **Bayer**



 **Mylan**  
Better Health  
for a Better World

  
**MAVROGENIS**  
 **Coloplast**

**abbvie**

 **ITF Hellas**  
Pharmaceuticals





# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ  
ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΗΜΙΒΑΛΛΙΣΜΟΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΜΗ ΚΕΤΩΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ: ΠΡΩΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

**Ιωάννα-Ηώ Ζάγκλη, Κωνσταντίνος Σωτηρίου, Γεωργία Καραματζιάννη,  
Αργυρώ Κιαμίλη, Γεώργιος Μητσού, Θεόδωρος Αβραμίδης, Θωμάς Θωμαΐδης**  
Νευρολογική Κλινική Γ.Ν.Α. Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Ο ημιβαλλισμός είναι μια σπάνια κινητική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από ακούσιες, συνεχόμενες, μεγάλου εύρους κινήσεις των κεντρομελικών τμημάτων των άκρων. Πιο συχνά αίτια ημιβαλλισμού αποτελούν αγγειακά συμβάματα εγκεφάλου, νεοπλασίες και μεταβολικά αίτια, όπως η μη κετωτική υπεργλυκαιμία.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Άντρας ασθενής 70 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, προσήλθε λόγω ακούσιων κινήσεων, μεγάλου εύρους αριστερού άνω άκρου. Στα επείγοντα διαπιστώθηκε υπεργλυκαιμικό επεισόδιο, χωρίς οξέωση (Glu: 482mg/dl). Υπεβλήθη σε CT εγκεφάλου, η οποία ανέδειξε υπέρπυκνη περιοχή, με μη ειδικούς χαρακτήρες, στα δεξιά βασικά γάγγλια. Έγινε έναρξη αγωγής με ινσουλίνη. Το πρώτο 24ώρο ο ασθενής παρουσίασε επιδείνωση της κλινικής του εικόνας με ημιβαλλισμό αριστερών άκρων. Ο ασθενής ετέθη αρχικά σε συστηματική αγωγή με αλοπεριδόλη και στη συνέχεια προστέθηκε ολανζαπίνη και τετραβенаζίνη. Διενεργήθηκε MRI εγκεφάλου, όπου ανέδειξε παρουσία διάχυτης αλλοίωσης στα βασικά γάγγλια δεξιά, υψηλού σήματος στην T1, μεταβολικού τύπου. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, βρέθηκε τιμή HbA1c: 19%. Παρατηρήθηκε συσχέτιση της κλινικής του εικόνας, με επιδείνωση του ημιβαλλισμού στις υψηλές τιμές γλυκόζης στο αίμα.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Αν και σπάνιο σύμπτωμα, ο ημιβαλλισμός μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση αδιάγνωστου σακχαρώδους διαβήτη. Πέρα από την συμπτωματική θεραπεία, σημαντικό είναι να ελεγχθούν οι τιμές της γλυκόζης στο αίμα μακροπρόθεσμα.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙ- HMGCR ΧΩΡΙΣ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΛΗΨΗΣ ΣΤΑΤΙΝΗΣ

**Θεοδώρα Μπάρκουλα, Αφροδίτη Κώτση, Ελισάβετ Κεμανετζόγλου,  
Λεωνίδας Γρηγοράκης, Αικατερίνη Χαμπίπη,**

*Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Οι αυτοάνοσες νεκρωτικές μυοπάθειες (IMNMs) είναι ομάδα αυτοάνοσων διαταραχών των μυών σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένων. Η μυοπάθεια έναντι HMGCR περιγράφηκε αρχικά σε ασθενείς με ιστορικό λήψης στατίνης πιθανά στα πλαίσια ανώμαλης και υπερβολικής ανοσιακής απάντησης. Το 33% των ασθενών με IMNMs θετικών στα anti-HMGCR δεν παρουσιάζουν ιστορικό λήψης στατίνης.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Περιγράφουμε την περίπτωση ασθενούς με anti-HMGCR μυοπάθεια χωρίς ιστορικό λήψης στατίνης.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Ασθενής άρρεν, 60 ετών, προσέρχεται με κεντρομελική αδυναμία, βαρύτερη στα κάτω άκρα, ασύμμετρη ( $\Delta E > AP$ ) αδυναμία άνω άκρων και ήπια δυσκολία συγκράτησης της κεφαλής. Συνοδά διαπιστώνεται κατάργηση των τενοντίων αντανάκλασεων στα κάτω άκρα. Ο παρακλινικός έλεγχος αναδεικνύει υπερCKαιμία (3272 U/L) και αυξημένες τρανσαμινάσες (AST:109 U/L, ALT:110 U/L). Ο ΗΜΓγραφικός έλεγχος παρουσίασε στοιχεία φλεγμονώδους μυοπάθειας, ενώ η βιοψία μύος ανέδειξε εκφύλιση και νέκρωση μυϊκών ινών. Η διαπίστωση θετικών των anti-HMGCG επιβεβαίωσε την διάγνωση IMNM.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Αν και σπάνια, η anti-HMGCR μυοπάθεια μπορεί να διαγνωστεί αποτελεσματικά και στις περισσότερες περιπτώσεις να αντιμετωπιστεί επιτυχώς. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για ασθενείς με anti-HMGCR μυοπάθεια που φέρουν λανθασμένες διαγνώσεις όπως LGMD. Ο παθογενετικός μηχανισμός της νόσου βρίσκεται στα αρχικά στάδια, αλλά η καλύτερη κατανόηση του μπορεί να οδηγήσει στον εντοπισμό νέων και ειδικών για την ασθένεια θεραπευτικών στόχων.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ anti-GABA-R ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑΣ

**Καραμήτσου Β, Χονδρογιώργη Μ, Τσουμάνη Α, Καραλής Γ, Κυρίτσης Α, Μαρκούλα Σ**  
Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Αυτοάνοση Επιληψία: Επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, εστιακών/γενικευμένων σε έδαφος αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας (οποιοσδήποτε τύπου υποδοχέων). Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν πρωτοεκδήλωση αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας ή εμφανίζονται συγχρόνως με άλλα συμπτώματα.

Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα προκαλείται συνεπεία παραγωγής αντισωμάτων κατά αντιγόνων επιφανείας νευρωνικών κυττάρων & ενδοκυττάρων αντιγόνων. Στην περίπτωση ενδοκυττάρων αντιγόνων, η αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα αποτελεί συχνά παρανεοπλασματικό σύνδρομο με φτωχή απάντηση στην ανοσοθεραπεία, ενώ για αντισώματα κατά αντιγόνων επιφανείας, η πιθανότητα συσχέτισης με νεόπλασμα είναι μικρότερη και η απαντητικότητα στην ανοσοθεραπεία καλύτερη. Παρουσιάζουμε περιστατικό αυτοάνοσης επιληψίας σε έδαφος αντι-GABA-R εγκεφαλίτιδας.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Συγχυτικός πενήνταοχτάχρονος ασθενής προσήλθε στο νοσοκομείο, λόγω ταχέως εξελισσόμενης έκπτωσης ανώτερων νοητικών λειτουργιών από τριμήνου. Προηγήθηκαν επιληπτικά επεισόδια με τονικές συσπάσεις άνω άκρων. Ετέθη αντιεπιληπτική αγωγή.

Κατά την εισαγωγή, παρουσίασε αποπροσανατολισμό, υποφωνία, δυσαρθρία, εστιακή επιληπτική κρίση με γενίκευση, εκδηλώσεις από τον κροταφικό & μετωπιαίο λοβό (άρση αναστολών, ερειστικός λόγος, επιθετικοσυγχετική ετοιμότητα).

Οι εστιακές κρίσεις είχαν χαρακτήρα τονικών σπασμών άνω άκρων/κορμού, με στροφή κεφαλής/βολβοστροφή, συνυπήρχε ενίοτε δευτεροπαθής γενίκευση και ήταν ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή, ώστε χρειάστηκε αναπροσαρμογή της θεραπείας για να ελεγχθούν.

Από την MRI-εγκεφάλου αναδείχθηκε αυξημένη διαφορά χολίνης/NAA υπέρ του αριστερού κροταφικού λοβού. CT-εγκεφάλου, χωρίς παθολογία. Το ΗΕΓ κατέδειξε αιχμηρόμορφα κύματα κροταφικά δεξιά. Από την ΟΝΠ: αντι-GABA-Rb σε ENY και ορό και αντι-VGKC στον ορό. Ετέθη iv κορτικοθεραπεία 1gr x1 & γ-σφαιρίνη 30gr x1.

Πλήρης παρακλινικός έλεγχος, ανέδειξε οξώδη βλάβη στην CT-θώρακος, με αλλοίωση δεξιού άνω λοβού & εκτεταμένη λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου, ενδεικτικά πρωτοπαθούς κακοήθους νεοεξεργασίας. Συνυπήρχε αύξηση CEA, διαταραχή ηπατικής βιοχημείας, σταδιακή αύξηση CRP, χωρίς λοιπούς δείκτες φλεγμονής ή ανεύρεση εστίας.

Ο ασθενής έλαβε εξήπριο ιδία βουλήσει, χωρίς ολοκλήρωση της διερεύνησης ή σαφή κλινική βελτίωση.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Η αντι-GABA-R εγκεφαλίτιδα παρουσιάζεται σε (νεαρούς) ενήλικες, ενώ πρωτοεκδηλώνεται συχνά ως αυτοάνοση επιληψία. Συσχετίζεται με νεόπλασμα (τεράτωμα ωοθηκών/όρχεων-1/3 των περιπτώσεων). Η συσχέτιση είναι ηλικιοεξαρτώμενη (ποσοστό 50% είναι ηλικίας 19-25ετών). Σε ποσοστό 80% οι ασθενείς τυγχάνουν πλήρους ίασης, χωρίς σαφή δεδομένα για την εκάστοτε κατάλληλη ανοσοκατασταλτική αγωγή. Υποστηρίζεται από μελέτες η συνδυαστική χορήγηση κορτικοστεροειδών/γ-σφαιρίνης.

## ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

**Καραμήτσου Β, Χονδρογιώργη Μ, Κωσταδήμα Β, Νταής Ε, Γιαννάκης Α, Κυρίτσης Α**  
Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΚΟΠΟΣ:** Η οπτική νευρομυελίτιδα (Neuromyelitis Optica-NMO) είναι σπάνια απομυελινωτική πάθηση του ΚΝΣ, που προσβάλλει συνήθως ΝΜ/οπτικά νεύρα.

Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εικόνα, την ανεύρεση θετικών αντι-NMO-IgG και στον αποκλεισμό άλλων διαγνώσεων.

Περιγράφουμε περιστατικό ΟΝΜ με επαναλαμβανόμενες, στερεότυπες υποτροπές, λόγω απουσίας τακτικής και διατηρούμενης θεραπείας.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Γυναίκα 32 ετών, παρουσίασε για πρώτη φορά συμπτώματα (ακατάσχετους εμέτους & λόξυγκα) προ 14ετίας με προσβολή της εσχάτης πτέρυγας (ραχιαία επιφάνεια προμήκους, στο έδαφος της 4ης κοιλίας). Διερευνήθηκε με ΟΝΠ & MRI-Εγκεφάλου και θεωρήθηκε πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), χωρίς σαφή απεικονιστικά ευρήματα. Για τέσσερα χρόνια έλαβε αγωγή με ιντερφερόνη. Στο διάστημα αυτό, η ασθενής εμφάνισε επεισόδια οπτικής νευρίτιδας, διπλωπίας και ταλλαντοψίας που αντιμετωπίζονταν με στεροειδή. Οριστική διάγνωση τέθηκε το 2009, οπότε αναδείχθηκαν θετικά αντι-NMO-IgG αντισώματα και τέθηκε θεραπεία με αζαθειοπρίνη, που η ασθενής ενίοτε διέκοπτε. Στα διαστήματα αυτά εμφάνισε επανειλημμένες υποτροπές (ταλλαντοψία-upbeat/downbeat & κεντρικό αιθουσαίο νυσταγμό σε άλλοτε άλλους συνδυασμούς).

Η MRI-εγκεφάλου παραμένει φυσιολογική.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:**

- Η διάγνωση ΝΜΟ συχνά διαλάθει, θεωρείται ΠΣ και θεραπεύεται ως τέτοια, μέχρι την ανεύ-





## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

ρηση anti-NMO (+).

- Παρά την απουσία οριστικών θεραπευτικών στρατηγικών, έχει υιοθετηθεί η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης και η πλασμαφαίρεση στην οξεία φάση.
- Για την πρόληψη πιθανών υποτροπών και τη βελτίωση της πρόγνωσης χρησιμοποιούνται ανοσοκατασταλτικά.

### ΜΥΕΛΟΠΑΘΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΧΑΜΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

**Ευαγγελία Αγγελινά, Θεοδώρα Τσέλιου, Γεωργία Σταυροπούλου, Ουρανία Στασινοπούλου**

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

Συντονιστής διευθυντής: Αντώνιος Ταβερναράκης

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η εγκάρσια μυελίτιδα είναι μία σπάνια νευρολογική οντότητα με 1000 φορές υψηλότερο επιπολασμό στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, 1-2% των νοσούντων, ενώ στο 30% αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Χρήζει μακροχρόνιας νοσηλείας με σημαντική θνησιμότητα και έχει μέτρια έως μηδαμινή αποκατάσταση. Η μυελοπάθεια στον ΣΕΛ έχει μεγάλη ετερογένεια σε επίπεδο κλινικό, εργαστηριακό και απεικονιστικό κάτι που πιθανότατα οφείλεται σε διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και άρα μπορεί να μην αποτελεί εν τέλει μία νευρολογική οντότητα.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Άνδρας 35 ετών με γνωστό ατομικό αναμνηστικό ΣΕΛ από 11 έτη, με τακτική ρευματολογική παρακολούθηση και νόσο σε πλήρη ύφεση τα τελευταία 4 έτη (λήψη fb AZA 50mg S: 1x1) προσέρχεται στα ΤΕΠ του νοσοκομείου μας εξαιτίας αναφερόμενης οξείας εγκατάστασης, εντός 2 ωρών, παραπληγίας, απώλειας αισθητικότητας των κάτω άκρων και ελέγχου των ορθοκυστικών σφιγκτήρων. Είχε προηγηθεί οξεία οσφυαλγία λίγες ώρες νωρίτερα, για την οποία απευθύνθηκε στο ΓΝΑ του Άργους κι έλαβε μυοχαλαρωτικό και ΜΣΑΦ, ενώ παράλληλα είχε εμπύρετο έως 40 C, ιογενή γαστρεντερίτιδα από 20ημέρου, λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού από 5ημέρου για την οποία ελάμβανε κεφουροξίμη, κλινδαμυκίνη και αζιθρομυκίνη και αίσθημα καταβολής από 1 μήνα περίπου, όπου είχε διενεργηθεί εργαστηριακός έλεγχος από θεράποντα ιατρό χωρίς να αναδείξει δείκτες φλεγμονής παρά μόνο ήπια μικροκυτταρική αναιμία. Η δ/δ περιελάμβανε οποιοδήποτε αίτιο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, κάθε λοιμώδες αίτιο μυελίτιδας, απομυελινωτικά νοσήματα, ισχαιμικά συμβάματα, δείκτες ενεργότητας συστηματικών νοσημάτων του συνδετικού ιστού, κακοήθεια/παρaneoπλασματικά



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

σύνδρομο και τοξικά/μεταβολικά αίτια. Στην ANE είχε χαλαρή παραπληγία με πλήρη κατάργηση των τενόντιων αντανάκλασεων στα κάτω άκρα, επίπεδο αναισθησίας Θ10, πελματιαία αντα/κά αδιάφορα άμφω, απώλεια ελέγχου των ορθοκυστικών σφιγκτήρων και λοιπά κφ. Διενεργήθηκε αρχικά ΟΝΠ: 1400 WBC (95% NEU), 1000 RBC (πρόσφατα), 347 TP, 16/122 gly ENY/ΟΡΟΥ, αδρός εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος: Hb 9,8gdl/ HCT 29,8%/ WBC 8.700 – 95% NEU/ PLT 306.0000, βιοχημικό: CRP 4,1/ λοιπά κφ, ΤΚΕ 69mm/h, γενική ούρων: κφ, αPTT, INR, ινδογόνο: κφ, ακτινογραφία θώρακος: κφ, CT εγκεφάλου/ΘΜΣΣ: κφ. Η δ/δ προσανατολίσθηκε κυρίως σε βακτηριακό αίτιο μηνιγγομυελίτιδας, χωρίς να αποκλείονται οι ιογενείς, μυκοβακτηριδιακοί και μυκητιασικοί παράγοντες και σε εγκάρσια μυελίτιδα εξαιτίας του ΣΕΛ. Έγινε έναρξη αγωγής με κεφτριαξόνη, μεροπενέμη, βανκομυκίνη, IV πρεδνιζολόνη 75mg/ημέρα και ρευματολογική εκτίμηση με ερώτηση την πιθανή έναρξη και κυκλοφωσφαμίδης.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ: Εστάλη πλήρης ανοσολογικός έλεγχος αυτοαντισωμάτων του λύκου και του αντιφωσφολιπιδαιμικού συνδρόμου, όπου ανέδειξε μόνο θετικά anti-dsDNA, ελαφρώς αυξημένα anti-β2GPI IgM, αρνητικά anti-ANA και ελαφρώς μειωμένο C4. Κ/α, B-KOCH, PANEL KNΣ, PCR και VDRL στο ENY: αρνητικά. Έγινε επαναληπτική ΟΝΠ εντός 48 ωρών, όπου ο ασθενής είχε ακόμη εμπύρετο και αμετάβλητη ANE, παρέμενε το πολυμορφοκυτταρικό πρότυπο διήθησης με συνοδό αυξημένο λεύκωμα και υπογλυκορραχία, αλλά ήπια βελτιωμένο. Έγινε MRI ΘΜΣΣ που ανέδειξε παθολογική ένταση σήματος στον ανώτερο θωρακικό νωτιαίο μυελό μέχρι το επίπεδο Θ9, χωρίς παθολογική ενίσχυση με την πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας. Στην αγωγή προσετέθη tb plaquenil 200mg S: 1x2 και tb AZA 50mg S: 1x3 και έγινε σταδιακή μείωση της πρεδνιζολόνης κατά 5mg/εβδομάδα. Ο ασθενής δεν είχε ουσιαστική κλινική βελτίωση παρά μόνο στην επιπολής αισθητικότητα με επίπεδο υπαισθησίας Θ10 και την ύφεση του εμπυρέτου. Ωστόσο, είχε γρήγορη βελτίωση των εργαστηριακών τιμών με αποκατάσταση της αναιμίας, πτώση στο φυσιολογικό των δεικτών φλεγμονής και του ENY εντός 2 εβδομάδων. Έγινε επαναληπτικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου και όλου του άξονα του νωτιαίου μυελού εντός 3 εβδομάδων που ανέδειξε εγκέφαλο και αυχενικό νωτιαίο μυελό χωρίς εστίες π/θ έντασης σήματος και π/θ ένταση σήματος από το επίπεδο Θ7 έως και τον μυελικό κώνο. Επίσης, μηνιγγική πρόσληψη στο επίπεδο του μυελικού κώνου και κατά μήκος της ιππουρίδας. Ο ασθενής εξήλθε μετά από 1 μήνα νοσηλείας χωρίς ουσιαστική βελτίωση της νευρολογικής του σημειολογίας και μετά από 3 μήνες νοσηλείας σε ειδικό κέντρο αποκατάστασης μπορεί να ορθοστατήσει με διπλή υποστήριξη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Ο ΣΕΛ είναι μία χρόνια πολυσυστημική ανοσομεσολαβούμενη νόσος με υφέσεις και εξάρσεις και πολλαπλά κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα που δρουν πολυεπίπεδα. Ένας «χαμαιλέοντας» που μπορεί να προσβάλει κάθε όργανο, καταγράφει επιπολασμό 50-100 περιπτώσεις/100.000 κατοίκους/έτος, όπου το 50% των ασθενών θα εκδηλώσουν κάποια νευρολογικά συμπτώματα. Μάλιστα στα πρώτα 3 έτη της διάγνωσης είναι τα κύρια αίτια υποβάθμισης της ποιότητας ζωής τους. Έχει εκπληκτική κλινική ετερογένεια ανά σύμπτωμα



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

και ίσως το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αποτελεί η μυελοπάθεια. Επισκοπώντας την πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρονται κυρίως άμεσοι μηχανισμοί δράσης (νευροτοξικά αυτοαντισώματα σε ΚΝΣ και ΠΝΣ, ενεργοποίηση καταρράκτη πήξης, ενεργοποίηση ενδοθηλίου και μικροαγγειακή νόσος), σε αντίθεση με τα συμπαγή όργανα στόχους όπου η δράση είναι κυρίως έμμεση (φλεγμονώδης) μέσω της ενεργοποίησης των μηχανισμών της κυτταρικής και χημικής ανοσίας. Η παλαιότερη δε αντίληψη της βλάβης μέσω δευτεροπαθούς αγγειίτιδας αντιπροσωπεύει σπάνια περιστατικά. Τέλος, το 2009 (Birnbaum et al) για πρώτη φορά έγινε αναφορά σε δύο διαφορετικά σύνδρομα, χρησιμοποιώντας κυρίως κλινικά και προγνωστικά κριτήρια, με βάση αν η βλάβη εντοπίζεται στη φαιά ή στην λευκή ουσία.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Ο βασικότερος προγνωστικός δείκτης της μυελοπάθειας του ΣΕΛ είναι το υπερξυλό πρότυπο στον χρόνο και τη βαρύτητα εγκατάστασης της παραπληγίας. Γι' αυτό έχει μεγάλη σημασία η υψηλή κλινική υποψία και η γρήγορη αντιμετώπιση. Ωστόσο, αποτελεσματική θεραπεία για τις νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ θα βρεθεί μόνο αν ιχνηλατηθούν επαρκώς οι παθογενετικοί μηχανισμοί, ανοίγοντας έτσι το δρόμο για καινούργια ταξινόμηση του ΣΕΛ με βάση τον μηχανισμό και όχι το όργανο της βλάβης και βέβαια για καινούργιες στοχευμένες θεραπείες με σαφώς μικρότερη ανοσοκαταστολή και καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Έχει σημειωθεί αρκετή πρόοδος τα τελευταία 10 έτη, αλλά ακόμη είμαστε στα πρώτα βήματα.

## ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΙΑ ΑΠΟ *LISTERIA MONOCYTOGENES*

**Ιωάννα Τσαντζαλή<sup>2</sup>, Αθηνά Ευθυμίου<sup>2</sup>, Κατερίνα Τσάτσου<sup>2</sup>, Βασίλειος Παπαδόπουλος<sup>2</sup>, Ρόζα Κολιογεώργη<sup>1</sup>, Άγγελος Τόσκας<sup>1</sup>, Κλεάνθης Καρυδάκης<sup>2</sup>**

1. Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα.

2. Νευρολογικό Τμήμα ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟΝ», Αθήνα.

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η λιστερίωση είναι μια σοβαρή λοίμωξη που οφείλεται στο βακτηρίδιο *Listeria monocytogenes* (Lm). Προσβάλλει κυρίως ανοσοκατεσταλμένα άτομα και ηλικιωμένους. Οι νευρολογικές της εκδηλώσεις είναι: μηνιγγίτις, μηνιγγοεγκεφαλίτις (97%) πιο σπάνια ρομβοεγκεφαλίτις και αποστήματα ΚΝΣ. Περιγράφουμε μια ασθενή με μυασθένεια που εμφάνισε εγκεφαλικά αποστήματα από Lm.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Γυναίκα, ηλικίας 70 ετών εισήχθη λόγω εμπυρέτου, διαταραχής επιπέδου συνειδήσεως και αδυναμίας αριστερών άκρων. Ατομικό αναμνηστικό: βαρεία μυασθέ-



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

νεια, αρτηριακή υπέρταση και νόσος Hashimoto. ANE: υπνηλία, αριστερή πυραμιδική συνδρομή και συμμετοχή του προσωπικού νεύρου. CT εγκεφάλου και ΟΝΠ στην εισαγωγή αρνητικές. Από τις αιμοκαλλιέργειες απομονώθηκε Lm και η ασθενής ετέθη σε αμπικιλίνη. Η 2η ΟΝΠ ανέδειξε λεμφοκυτταρική πλειοκύττωση, ήπια υπογλυκορραχία και λεύκωμα 89mg/d. Η MRI εγκεφάλου με σκιαγραφικό ανέδειξε πολλαπλές εστίες  $\uparrow T2$  με δακτυλιοειδή ενίσχυση στο στέλεχος, στο ΔΕ ημιωοειδές κέντρο και στον ΔΕ θάλαμο, εικόνα συμβατή με νευρολιστερίωση. Έγινε έναρξη και τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης. Κατά την 50η ημέρα θεραπείας, MRI εγκεφάλου ανέδειξε νέο απόστημα. Η ασθενής εξήλθε με αποκατάσταση της σημειολογίας και εξάλειψη των αποστημάτων έπειτα από θεραπεία 83 ημερών.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα αποστήματα ΚΝΣ είναι σπάνια επιπλοκή λιστερίωσης. Η ανοσοκαταστολή αποτελεί τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα. Παρά το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, η έγκαιρη διάγνωση, το κατάλληλο αντιβιοτικό σχήμα και η MRI εγκεφάλου είναι καθοριστικές για την καλή έκβαση του περιστατικού.

## ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΚΑΙ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΟΡΑΣΗΣ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

**Πιπετζής Δ., Σακελλαρίου Μ., Κατσιαρδάνης Κ., Μαχτή Β., Βασσαράς Α.,  
Rudolf J., Καραφυλές Γ.**

*Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατταγεωργίου, Θεσσαλονίκη  
Διευθύντρια: Δερετζή Γ.*

Ασθενής άρρεν 26 ετών προσήλθε αιπώμενος κεφαλαλγία από μηνός, επεισοδικού χαρακτήρα με εντόπιση κροταφικά και οπισθοβολβικά αριστερά (ΑΡ), διάρκειας ολίγων λεπτών έως ωρών, συνοδευόμενη ενίοτε από ναυτία, πτώση βλεφάρου ΑΡ και ερυθρότητα του ΑΡ οφθαλμού. Επίσης ο ασθενής ανέφερε συνεχή ενόχληση κατά την οφθαλμοκίνηση και σοβαρή έκπτωση της όρασης από τον ΑΡ οφθαλμό.

Ο ασθενής πάσχει από υποφυσιακή ανεπάρκεια διαγνωσθείσα σε ηλικία 3 ετών και έκτοτε είναι υπό αγωγή υποκατάστασης. Η νευρολογική εξέταση του ασθενούς δεν ανέδειξε εστιακή σημειολογία πλην της έκπτωσης όρασης ΑΡ οφθαλμού με οπτική οξύτητα 4/10.

Βάσει των χαρακτήρων της κεφαλαλγίας στη διαφορική διάγνωση συμπεριλήφθηκε αρχικά η ημικρανία και η αθροιστική κεφαλαλγία χωρίς ανταπόκριση μετά τη χορήγηση τριπτανών και οξυγόνου. Ο ασθενής εμφάνισε βελτίωση μετά την συστηματική χορήγηση ιβουπροφαίνης.



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

**ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:** Ο απεικονιστικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Η οφθαλμολογική εκτίμηση ανέδειξε: επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη με ακτινοειδείς πτυχές στην ωχρά κηλίδα του ΑΡ οφθαλμού (ωχρικός αστέρας), λίγα σκληρά εξιδρώματα και ήπια υαλίτιδα, ευρήματα συμβατά με νευροαμφιβληστροειδίτιδα. Ο ωχρικός αστέρας οδήγησε στην υπόνοια λοίμωξης από *Bartonella Henselae*. Ο ασθενής ανέφερε ιστορικό αμυχής εξ ονύχων γαλής στην ΑΡ παρειά μερικές ημέρες πριν από την έναρξη της συμπτωματολογίας. Η λοίμωξη από *Bartonella Henselae* επιβεβαιώθηκε με ορολογικό έλεγχο αντισωμάτων, συμβατό ιστορικό και ευρήματα βυθοσκόπησης.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Οι λοιμώξεις από *Bartonella Henselae* περιλαμβάνουν και άτυπες εκδηλώσεις μεταξύ των οποίων και η νευροαμφιβληστροειδίτιδα που εκδηλώνεται με οξεία ετερόπλευρη απώλεια της όρασης και κεφαλαλγία. Οίδημα του οπτικού νεύρου και κηλιδώδη εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς αστεροειδούς σχήματος αποτελούν τα παθολογικά ευρήματα στην οφθαλμοσκόπηση. Η νόσος έχει συνήθως ευνοϊκή πορεία και η οπτική οξύτητα συνήθως επανέρχεται αυτόματα σε 2-3 μήνες. Ο ασθενής μας πληροί τα κριτήρια της δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας σε έδαφος οφθαλμικής φλεγμονής.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Επισημαίνεται η λήψη καλού ιστορικού και η ενδελεχής οφθαλμολογική εξέταση σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν διαταραχές όρασης και κεφαλαλγία.

## ΟΞΕΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΩΣ ΠΡΩΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΕ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

**Χρυσούλα Μαρογιάννη, Δημήτριος Ρίκος, Αντώνιος Προβάτσ,**  
**Ευάγγελος Σακαλάκης, Στυλιανή Ράλλη**

*Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα*  
*Διευθυντής: Ευθύμιος Δαρδιώτης*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι συχνό σύμπτωμα σε νευρολογικές παθήσεις. Συνήθως, εμφανίζεται σε προχωρημένο στάδιο μιας νευρολογικής νόσου, και εγκαθίσταται σταδιακά. Σπανιότερα, εμφανίζεται οξέως ή υποξέως, ως πρώτο σύμπτωμα μιας νευρολογικής πάθησης.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η αναγνώριση της συχνότητας εμφάνισης της αναπνευστικής ανεπάρκειας ως πρώτο (presenting) σύμπτωμα νευρολογικής πάθησης.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Σε αυτήν την αναδρομική επιδημιολογική μελέτη με βάση τα αρχεία της κλινικής





## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

συγκεντρώσαμε τις μεταφορές ασθενών, που έγιναν από την Πνευμονολογική Κλινική και την ΜΕΘ στην Νευρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας την τελευταία δεκαετία με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ως αιτία εισαγωγής και τελική διάγνωση νευρολογικού νοσήματος.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Αναγνωρίστηκαν 17 ασθενείς με ελεύθερο νευρολογικό ιστορικό και αιτία μεταφοράς την πρωτοεμφανιζόμενη οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Συχνότερη πάθηση ήταν η ΝΚΝ (N=10, 59%) και ακολουθούν η μυασθένεια (N=4, 23,5%), CIDP (N=2, 11,7%) και η θυρεοειδική μυοπάθεια (N=1, 5,8%). Σημαντικότερη διαγνωστική εξέταση αποδείχθηκε ότι είναι ο νευροφυσιολογικός έλεγχος

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η προσεκτική λήψη ιστορικού, η κλινική εξέταση και ο συμπληρωματικός νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι πολύ σημαντικά σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και ελεύθερο νευρολογικό ιστορικό.

## ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΔΙΑΠΥΡΗΝΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΛΗΓΙΑ ΧΩΡΙΣ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΗΝ MRI: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

**Γεώργιος Βαβουγιός<sup>1</sup>, Μαυρομμάτης Θωμάς<sup>1</sup>, Ταλιαδώρας Χριστόδουλος<sup>1</sup>,  
Νακκάς Γεώργιος<sup>1</sup>, Καραστατήρας Γεώργιος<sup>2</sup>, Μανδράς Δημήτριος<sup>1</sup>,  
Τριαντάφυλλος Ντόσκας<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική

<sup>2</sup>Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Οφθαλμολογική Κλινική

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία αποτελεί μία διαταραχή της οφθαλμοκίνητικότητας, η οποία ανακύπτει στα πλαίσια ποικίλων νοσημάτων που προσβάλλουν το ΚΝΣ. Η αμφοτερόπλευρη μορφή είναι σπανιότερη από την ετερόπλευρη και, βιβλιογραφικά, συσχετίζεται συχνότερα με πολλαπλή σκλήρυνση.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Πρόκειται για ασθενή, η οποία νοσηλεύθηκε στην κλινική μας λόγω αμφοτερόπλευρης διαπυρηνικής οφθαλμοπληγίας. Ειδικότερα η ασθενής ανέφερε την από τριημέρου εμφάνιση επεισοδίων ταλαντοψίας, κυρίως κατά τις πρωινές ώρες, στις ακραίες βλεμματικές θέσεις, ΔΕ>ΑΡ. Κατά την αντικειμενική νευρολογική εξέταση, διαπιστώθηκε οριζόντιος νυσταγμός σε αμφότερες τις ακραίες βλεμματικές θέσεις, ήπιο έλλειμμα προσα-



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

γωγής ΔΟ και μόλις υποσημαινόμενο του ΑΟ κατά την ΑΡ και ΔΕ βλεμματική στροφή, αντίστοιχα, με διατήρηση της σύγκλισης – εύρημα συμβατό με αμφοτερόπλευρη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία. Η διενεργηθείσα MRI Εγκεφάλου ανέδειξε εστία παθολογικής έντασης σήματος παρά το ΑΡ μετωπιαίο κέρας, μη προσλαμβάνουσα σκιαγραφικό. Ο επικοινωνικός ανοσολογικός / ρευματολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της χορηγήθηκε σχήμα ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών για 3 ημέρες, με σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας της ασθενούς.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Η αμφοτερόπλευρη διαπυρηνική οφθαλμοπληγία αποτελεί μία από τις συχνότερες οφθαλμικές εκδηλώσεις του φάσματος της πολλαπλής σκλήρυνσης. Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρά την θορυβώδη συμπτωματολογία, οι βλάβες δεν καθίστανται εμφανείς στη συμβατική μαγνητική τομογραφία.

## ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΣ / ΑΥΤΟΠΕΡΙΟΡΙΖΟΜΕΝΟΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΠΤΕΡΥΓΙΣΜΟΣ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

**Γεώργιος Βαβουγιός, Θωμάς Μαυρομμάτης, Δημήτριος Μανδράς,  
Τριαντάφυλλος Ντόσκας**

*Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Ο οφθαλμικός πτερυγισμός είναι μια σπάνια διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας, η οποία χαρακτηρίζεται από διαλλείπουσες, ταχείες (10-15Hz), συζυγείς ριπές των οριζόντιων σακκάδων, χωρίς διασακκαδικό διάστημα.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Πρόκειται για θήλυ ασθενή 34 ετών, με ατομικό ιστορικό υπερκοιλιακών αρρυθμιών, η οποία προσήλθε στην νευρολογική κλινική ΝΝΑ λόγω επεισοδίων θάμβους όρασης από διημέρου, διάρκειας λίγων δευτερολέπτων. Κατά την αντικειμενική νευρολογική εξέταση, παρατηρήθηκε η ανωτέρω περιγραφείσα εικόνα οφθαλμικού πτερυγισμού. Από την αρχική απεικόνιση με CT και MRI/DWI εγκεφάλου δεν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα, όπως επίσης και στις CT τραχήλου, θώρακος και άνω/κάτω κοιλίας.

Ακολουθώντας, η ασθενής υπεβλήθη σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό διαγνωστικό έλεγχο. Διενεργήθηκε έλεγχος αυτοαντισωμάτων, έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας (προσδιορισμός επιπέδων ορμονών και αυτοαντισωμάτων) και μέτρηση καρκινικών δεικτών, έλεγχος παρανεοπλασματικών αντισωμάτων, έλεγχος αντισωμάτων έναντι των κάτωθι γαγγλιοσιδίων σε ΕΝΥ και ορό. Ο ανωτέρω έλεγχος απέβη αρνητικός. Η ασθενής ακολούθως υπεβλήθη σε μαστογραφία, υπερηχογράφημα μαστών και κλινική εξέταση από χειρουργό, γυναικολόγο



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

και δερματολόγο, χωρίς να αναδειχθούν παθολογικά ευρήματα.  
Η κλινική εικόνα της ασθενούς υπεστράφη πλήρως εντός 2 εβδομάδων.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Ο οφθαλμικός πτερυγισμός αποτελεί διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας, η οποία εμφανίζεται αρκετά σπάνια. Η παρουσία του έχει συσχετιστεί με ποικίλες κακοήθεις νεοπλασίες, ενώ σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, εμφανίζεται ως μεμονωμένο σύνδρομο.

## ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΚΑΙ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΜΟΡΦΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

**Μπουραζάνη Π., Νικητοπούλου Ε., Κουκούνη Βασιλική, Μακρή Α.**

Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Επιστημονικά υπεύθυνος : Μαρκάκης Ιωάννης

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Το σύνδρομο MELAS (μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια με γαλακτική οξέωση και ισχαιμικόμορφα επεισόδια) αποτελεί σπάνια πολυσυστηματική διαταραχή, που οφείλεται σε μετάλλαξη του μιτοχονδριακού DNA. Παρουσιάζουμε περίπτωση θήλεος με υποτροπιάζοντα επεισόδια εγκεφαλοπάθειας και επιληπτικών κρίσεων σε έδαφος συνδρόμου MELAS, ο απεικονιστικός έλεγχος του οποίου ανέδειξε διάχυτες αποτιτανώσεις του φλοιού αμφοτέρων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Θήλυ 23 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, εισήχθη στην Κλινική μας λόγω κεφαλαλγίας, εμέτων, αριστερής ημιανοψίας και σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων.

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε εκσεσημασμένες φλοιώδεις υπέρπυκνες αλλοιώσεις στις βρεγματοϊνιακές χώρες άμφω που θεωρήθηκαν αρχικά ως υπαραχνοειδής αιμορραγία. Για το λόγο αυτό διενεργήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση που δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα πλην λευκωματορραχίας. Η μαγνητική τομογραφία επιβεβαίωσε την ύπαρξη ασβεστώσεων στην παραφλοιώδη λευκή ουσία (ακολουθία SWI), χωρίς λοιπή παθολογία. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξε ευρήματα συμβατά με συστηματικό νόσημα, συγγενείς λοιμώξεις ή μεταβολικές διαταραχές.

Η ασθενής ετέθη σε αγωγή με λεβεπιρασετάμη και ακολούθως σε σύνθετα αντιεπιληπτικά σχήματα εξακολουθώντας να εμφανίζει επιληπτικές κρίσεις ενίοτε με δευτεροπαθή γενίκευση. Ένα



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

έτος μετά την αρχική της νόσηση παρουσίασε status epilepticus, διαταραχές λόγου, και δεξιά ημιπάρεση με σύστοιχη ημιανοψία. Η μαγνητική τομογραφία ανέδειξε εκτεταμένο αγγειογενές οίδημα στον κροταφοβρεγματωϊνιακό φλοιό άμφω ιδία αριστερά. Οι περιοχές αυτές εμφάνιζαν αυξημένη αιμάτωση στις αντίστοιχες ακολουθίες. Ο γενετικός έλεγχος ανέδειξε μετάλλαξη A3243G στο μιτοχονδριακό DNA, θέτοντας τη διάγνωση MELAS.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η ανάδειξη φλοιωδών αποπιτανώσεων στο σύνδρομο MELAS δεν έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Το απεικονιστικό αυτό εύρημα που προσομοιάζει σε εικόνες ενδομήτριας λοίμωξης ή συνδρόμου Sturge-Weber, θα μπορούσε να αποδοθεί σε στοιβαδωτή νέκρωση του φλοιού (cortical laminar necrosis) που μεταξύ άλλων επιπλέκει και τις μιτοχονδριοπάθειες.

## ΑΠΟΠΛΗΞΙΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ.ΕΝΑ ΣΠΑΝΙΟ ΑΙΤΙΟ ΟΞΕΙΑΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ.

**Γεώργιος Μητσού, Αργυρώ Κιαμίλη, Κωνσταντίνος Σωτηρίου, Γεωργία Καραματζιάννη, Μαργαρίτα Μάμαλη, Ιωάννα-Ηώ Ζάγκλη, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος, Αχιλλεύς Ασπιώτης, Θωμάς Θωμαΐδης.**  
Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένειο – Μπενάκειο ΕΕΣ», Αθήνα

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η αποπληξία υπόφυσης είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας ή αιμορραγίας της υπόφυσης, συνήθως, επί προϋπάρχοντος αδενώματος. Θα παρουσιάσουμε δυο περιστατικά αποπληξίας με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις με κύριο σύμπτωμα την κεφαλαλγία.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:

1ο : Άνδρας 74 ετών εμφάνισε οξεία κεφαλαλγία υψηλής έντασης με έμετο. Κατά την εισαγωγή η αξονική τομογραφία ήταν αρνητική για αιμορραγία, η ΟΝΠ φυσιολογική όπως και η νευρολογική εξέταση. Κατά τη νοσηλεία ο ασθενής παρουσίασε εμπίρετο, πάρεση απαγωγού νεύρου άμφω, υπόταση και υπονατριαιμία. Η επαναληπτική αξονική τομογραφία ανέδειξε αδένωμα υπόφυσης με αιμορραγικά στοιχεία στο δεξί ήμισυ της. Η επαναληπτική ΟΝΠ ανέδειξε ελαφρά πλειοκύττωση.

2ο : Άνδρας 69 ετών παρουσίασε οξεία κεφαλαλγία υψηλής έντασης με συνοδό πλήρη παράλυση του κοινού κινητικού νεύρου αριστερά και υπονατριαιμία. Η μαγνητική τομογραφία ανέδειξε μακροαδένωμα υπόφυσης με αιμορραγικά στοιχεία και πιεστικά φαινόμενα επί του οπτικού χιάσματος και του σπαραγγώδους κόλπου.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η αποπληξία της υπόφυσης μπορεί να εκδηλωθεί με μια σειρά κλινικών σημείων και συμπτωμάτων (κεφαλαλγία, έμετοι, διαταραχές οπτικών πεδίων, οφθαλμοπληγία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, υποφυσιακή και υποθαλαμική δυσλειτουργία). Όμως συχνά παρουσιάζεται με μοναδικό σύμπτωμα την οξεία κεφαλαλγία χωρίς νευρολογική σημειολογία και με αρνητικό τον επείγοντα παρακλινικό έλεγχο και η έγκαιρη διάγνωση της αποτρέπει πρόκληση για το νευρολόγο.

### «ONE IN A MILLION»

### ΕΝΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΠΟΓΓΩΔΟΥΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΑΣΥΝΗΘΙΣΤΑ ΤΑΧΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΕΞΩΠΥΡΑΜΙΔΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

**Χαρά Ζαχαριάδη, Ιωάννα Αλεξανδράτου, Ευαγγελία Αγγελινά, Θεοδώρα Τσέλιου, Γεωργία Σταυροπούλου, Γρηγόρης Παπαποστόλου**

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

Συντονιστής διευθυντής: Αντώνιος Ταβερναράκης

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Ανοίκες με ή χωρίς κινησιολογικές διαταραχές εμφανίζονται σε πληθώρα νευρολογικών παθήσεων όπως νευροεκφυλιστικών παθήσεων, μεταβολικών εγκεφαλοπαθειών, εγκεφαλίδων και απαιτούν εκτεταμένη κλινικοεργαστηριακή έρευνα.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Περιγράφεται η περίπτωση ενός άνδρα 77 ετών, ο οποίος προσήλθε στη νευρολογική κλινική του Γ.Ν.Α “Ο Ευαγγελισμός” προς διερεύνηση διαταραχών βάδισης και μνήμης.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Ο ασθενής τη στιγμή της εισαγωγής του στην κλινική δε δύναται να βαδίσει ελεύθερα και η λήψη ατομικού αναμνηστικού είναι αδύνατη. Το συγγενικό του περιβάλλον αναφέρει προοδευτικά επιδεινούμενη αστάθεια βάδισης από πενταμήνου με πολλαπλές πτώσεις και εκδήλωση διαταραχών μνήμης, συμπεριφοράς και προσωπικότητας από διμήνου. Η MRI εγκεφάλου και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος δεν ανέδειξαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Η διερεύνηση συμπληρώθηκε με τη διενέργεια Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (παρουσία τριφασικών κυμάτων), οσφυονωτιαίας παρακέντησης (χωρίς παθολογικά ευρήματα / εκκρεμεί το πόρισμα για ανίχνευση PrP Sc) και Mini-Mental State Exam (Score 12).

ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΣΤΗ ΣΕΛ. 40





▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail(hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 210 6166100).

#### **Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και οι λοιμώξεις<sup>1</sup>

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης

Προτεινόμενες προς έγκριση τιμές: Λ.Τ.: € 7.005,63 Ν.Τ.: € 5.825,81

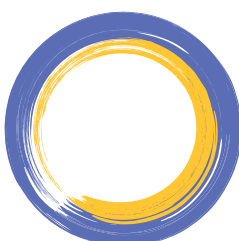
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από ιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

**Βιβλιογραφία:** 1. OCREVUS Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. 2. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon  $\beta$ -1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234. 3. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην ΠΧΠ του OCREVUS® που εμφανίζεται σε επόμενες σελίδες του εντύπου.

# Η 1<sup>η</sup> και μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία σε RMS & PPMS<sup>1,2,3</sup>

▼ **OCREVUS<sup>®</sup>**  
ocrelizumab



Το OCREVUS<sup>®</sup> ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) με ενεργό νόσο, η οποία καθορίζεται βάσει των κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών και με πρώιμη πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ) όσον αφορά στη διάρκεια της νόσου και στο επίπεδο της αναπηρίας, και με χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι ενδεικτικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας<sup>1</sup>

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Η εταιρία Roche Hellas A.E. είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008

## ROCHE (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική

Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159

**email: [hellas.medinfo@roche.com](mailto:hellas.medinfo@roche.com)**

Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Κύπρος 800 92 668 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματικής παρακολούθησης. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Ορενβιν 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλυμάτων προς έγχυση:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλυμάτων προς έγχυση. Διαλύει στην αλκοόλη ιριζόλη, και άχρωμο προς ανοικτό καφέ διάλυμα. **Ποστική και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg ορεβινζομυΐνης σε 10 ml σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από την αρραίωση είναι περίπου 1,2 mg/mL. Η ορεβινζομυΐνη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα αντι-CD20 που παράγεται σε κύτταρα ωθητικών κινηζόων κριτικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. **Αντενδείξεις:** Υπεραισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. • Υπάρχει έντονη ενεργό λοίμωξη (βλέπε παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις). • Αδυναμία σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής (βλέπε παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις). • Γνωστές ενεργές κακοήθειες (βλέπε παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ισχυροασπμάτωση:** Για τη βελτίωση της ισχυροασπμάτωσης των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται σαφώς η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος. **Εκτετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRS):** Το Ορενβιν σχετίζεται με εκτετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRS), οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/-ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Τα συμπτώματα των εκτετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRS) μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, αλλά έχουν αναφερθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Οι εκτετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRS) μπορούν να εμφανιστούν σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρότητα, ερεθισμός του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικός πόνος, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, έμετος, υπόταση, πυρετός, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία και ταχυκαρδία (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Πριν από την έγχυση:** • Αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων: Θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλη υποδομή για την αντιμετώπιση των σοβαρών αντιδράσεων όπως είναι οι σοβαρές εκτετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR), οι αντιδράσεις υπεραισθησίας και/ή οι αντιδράσεις αναφυλαξίας. • **Εξέταση:** Κατά τη διάρκεια των εγχύσεων του Ορενβιν μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ως αποτέλεσμα της εκτετιζόμενης με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Επομένως, θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της εξέτασης οι αντιδράσεις των ασθενών που υποβάλλονται σε αντιπυρετικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (τάξη III & IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) δεν έχουν μελετηθεί. • **Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή:** Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση των συμπτωμάτων και της βαρύτητας των εκτετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRS). **Κατά τη διάρκεια της έγχυσης:** • Θα πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα μέτρα για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως είναι ο βρογχοσπασμός ή οι παροξυσμοί του άσθματος: -απαιτείται άμεση και οριστική διακοπή της έγχυσης τους. -απαιτείται χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας -ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται μέχρι την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να συνοδεύεται από κλινικά επιδείνωσης. • Η διάκριση ανάμεσα στην υπεραισθησία και οι εκτετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ενδέχεται να είναι δύσκολη σε επείγοντα συμπτώματα. Εάν πιθανολογηθεί αντίδραση υπεραισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί άμεσα και οριστικά (βλέπε Αντιδράσεις υπεραισθησίας» στη συνέχεια). **Μετά από την έγχυση:** • Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Ορενβιν θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης για τυχόν συμπτωμάτα αντιδράσεων εκτετιζόμενες με την έγχυση (IRR). • Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί εκτετιζόμενη με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με τη δόσολογία για τους ασθενείς που εμφανίζουν συμπτωμάτα αντιδράσεων εκτετιζόμενες με την έγχυση (IRR), βλ. παράγραφο Δοσολογία. **Αντιδράσεις υπεραισθησίας:** Θα μπορούσε να εμφανιστεί, επίσης, αντίδραση υπεραισθησίας [όξεια αλλεργική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν]. Οι οξείες αντιδράσεις υπεραισθησίας Τύπου I (διαμεσολαβούμενες από την IgE) μπορεί να μην είναι δυνατόν να διακρίνονται κλινικά από τα συμπτώματα των εκτετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Αντίδραση υπεραισθησίας μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, παρόλο που συνήθως δεν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Όσον αφορά τις επόμενες εγχύσεις, η εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων σε σχέση με αυτά που είχε αντιμετωπίσει παλαιότερα ο ασθενής, ή νέων σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να θέσουν την υποψία πιθανής αντίδρασης υπεραισθησίας. Οι ασθενείς με γνωστή διαμεσολαβούμενη από την ανοσοσφαιρίνη Ε (IgE) υπεραισθησία στην ορεβινζομυΐνη δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο Αντενδείξεις). **Λοίμωξη:** Η χορήγηση του Ορενβιν πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδότηση της λοίμωξης. Συνιστάται η εκτίμηση της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της δόσης, καθώς οι σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (π.χ. με λεμφοπενία, ουδετεροπενία, υπογαμμαοφαινωπάθεια) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία (βλέπε παραγράφους Αντενδείξεις και Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το συνολικό ποσό των ασθενών που εμφάνισαν μια σοβαρή λοίμωξη ήταν παρόμοιο με τα φάρμακα σύγκρισης (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή) και βαθμού 5 (θανατοφέρους) ήταν χαμηλότερη σε όλες τις ομάδες θεραπειών, ωστόσο, στην ΠΠΠZ ήταν υψηλότερη με το Ορενβιν σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις απειλητικές για τη ζωή (1,6% έναντι 0,4%) και τις θανατοφέρους (0,6% έναντι 0%) λοίμωξης. Όρες οι απειλητικές για τη ζωή λοίμωξεις υποχώρησαν χωρίς διακοπή της ορεβινζομυΐνης. Στην ΠΠΠZ, οι ασθενείς με δυσκολίες κατάποσης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση. Η θεραπεία με Ορενβιν μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο σοβαρών πνευμονιών σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα τους ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονία. **Προϊόνα ποδηλατικού έλκους/εγκεφαλοπάθειας (ΠΠΠΑ):** Ο κίνδυνος ΠΠΠΑ δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς λοίμωξη από τον ιό John Cunningham (JC) που οδηγεί σε ΠΠΠΑ έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα και άλλες θεραπείες για την ΠΣ, και σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου (π.χ. πλήθος ασθενών, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για πρώτα σημεία και συμπτώματα ΠΠΠΑ, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τυχόν νέα ένταξη ή επιδείνωση των νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων, καθώς αυτά μπορεί να προσομοιάζουν με τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης. Εάν πιθανολογηθεί ΠΠΠΑ, η δόση του Ορενβιν πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της γαμπνικής τομογραφίας (MRI), κατά περίπτωση με σκιαγραφικό (συγκριτικά με τη γαμπνική τομογραφία πριν από τη θεραπεία), τις επιβεβαιωτικές εξετάσεις εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) για ιικό δεοξυβιρουνονουκλεϊκό οξύ (DNA) του ιού John Cunningham (JC), και των αναπληθισμένων νευρολογικών εκτιμήσεων. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΠΑ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Επανενηχοποίηση ηπατίτιδας Β:** Σε ασθενείς υπό θεραπεία με άλλα αντι-CD20 αντισώματα έχει αναφερθεί επανενηχοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνόμορφο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκαταρκτικός έλεγχος για HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ορενβιν σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό HBV (δηλ. ενεργό λοίμωξη, η οποία επιβεβαιώνεται από θετικό αποτέλεσμα για HBsAg και αντι-HBc έλεγχο) δεν θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με Ορενβιν. Οι ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο (δηλ. αρνητικό για HBsAg και θετικό για το αντίσωμα εναντίον του πυρήνα HB (HBCAb +), φορείς HBV (θετικό για το επιφανειακό αντίσωμα, HBsAg+) θα πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικούς παθολόγους πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενηχοποίησης της ηπατίτιδας Β. **Κακοήθειες:** Έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός κακοήθων (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού) σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ορεβινζομυΐνη, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο, η επίπτωση κυμαίνονταν στο γενικό ποσοστό που αναμένονταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση μεταξύ οφέλους και κινδύνου για κάθε ασθενή με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κακοήθειες, καθώς και σε ασθενείς που παρακολουθούνται ενεργά για επανεμφάνιση κακοήθειας. Οι ασθενείς με γνωστή κακοήθεια δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Ορενβιν (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τον καλύτερο δυνατο προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ανταρξεί στην παράγραφο Δοσολογία για τους πληθυσμούς που δεν έχουν μελετηθεί. Κατά την ελεγχόμενη περίοδο θεραπείας των κλινικών μελετών, η επίπτωση των μη μετληόμενων δερματικών καρκίνων ήταν χαμηλή, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπειών. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μεταξύ των ετών θεραπειών 3 και 4 λόγω βασιλοκυτταρικών καρκίνων, η οποία δεν παρατηρήθηκε τα επόμενα έτη. Η επίπτωση παραμένει εντός του γενικού ποσοστού που αναμένονταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. **Θεραπεία σοβαρά ανοσοκατασταλμένων ασθενών:** Οι ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Ορενβιν (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Σε άλλες αυτών ασθενών (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Σε άλλες αυτών ασθενών (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις), η χρήση του Ορενβιν ταυτόχρονα με ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές αγωγίες (π.χ. χρόνια κορτικοστεροειδή, μη βιολογικά και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα [DMARDs], μοφοναβίρη, μαρεβίτη, κυκλοφωσφamide, αζαθειοπρίνη) οδηγεί σε αύξηση των σοβαρών λοιμωδών, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμωδών. Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τον άτυπη πνευμονία και την πνευμονία από Pneumocystis Jirovecii, την πνευμονία από αμεμβύλιο, τη ψευδομύκη, την ιστοπληθισμό. Σε άλλες περιπτώσεις, ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατοφέρους. Σε μια διερευνητική ανάλυση διαπιστώθηκε οι ακόλουθοι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο σοβαρών λοιμωδών: υψηλότερες δόσεις Ορενβιν από αυτές που συνιστώνται για την ΠΣ, άλλες συνοπτικές και χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών/κορτικοστεροειδών. Δεν συνιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών ταυτόχρονα με το Ορενβιν, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία

(3.054 ασθενο-έτη) κατά τη διάρκεια των περιόδων ελεγχόμενης θεραπείας των κλινικών μελετών της ΠΣ. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας. **Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων (ADRs) που αναφέρονται με το Ocrevus (στην ΥΠΣ ή τηνΠΠΣ)**

| MedDRA<br>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα                                     | Πολύ συχνές                                                           | Συχνές                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                               | Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη | Ιγμορίτιδα, βρογχίτιδα, στοματικός έρπης, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, επιπεφυκίτιδα, κυτταρίτιδα |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου |                                                                       | Βήχας, καταρροή                                                                                                                                   |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                                   | Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη Μ στο αίμα                                     | Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη G στο αίμα                                                                                                                 |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος                       |                                                                       | Ουδετεροπενία                                                                                                                                     |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών             | Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση <sup>1</sup>                      |                                                                                                                                                   |

<sup>1</sup> Τα συμπτώματα που αναφέρονται ως σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση περιγράφονται στη συνέχεια στις «σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις».

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις:** Στις μελέτες της ΥΠΣ και της ΠΠΣ, τα συμπτώματα που συνόδευαν τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, τα εξής: κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρότητα, έμετος, υπέρταση, πυρετός, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, νονόλαιο, στοματοφαρυγγικό πόνο, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, ναυτία, ταχυκαρδία. Σε ελεγχόμενες μελέτες δεν υπήρξαν θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs). Στις ελεγχόμενες μελέτες φάρμακα (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus με συνολική επίπτωση 34,3% συγκριτικά με την επίπτωση του 9,9% στην ομάδα θεραπείας της ιντερφερόνης βήτα-1α (έγχυση εικονικού φαρμάκου). Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1 (27,5%) και μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε <10% στη Δόση 4. Η ηλιωσιφρία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) σε αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας αφορούσε ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις. Το 21,7% και το 10,1% των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με Ocrevus εμφάνισε ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) αντίστοιχα, το 2,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και το 0,1% εμφάνισε απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR). Βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΣ), οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus με συνολική επίπτωση 40,1% συγκριτικά με την επίπτωση του 25,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1 (27,4%) και μειώθηκε με τις επόμενες δόσεις σε <10% στη δόση 4. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα εμφάνισε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της κάθε δόσης συγκριτικά με τη δεύτερη έγχυση της συγκεκριμένης δόσης. Η ηλιωσιφρία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν ήπιες έως μέτριες. Το 26,7% και το 11,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus εμφάνισε ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) αντίστοιχα, το 1,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Δεν υπήρξαν απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις. **Λοιμώξη:** Στις ελεγχόμενες μελετικές ουσίες μελέτες της ΥΠΣ, λοιμώξεις προέκυψαν στο 58,5% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus έναντι του 52,5% των ασθενών που λάμβαναν ιντερφερόνη βήτα-1α. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus έναντι 2,9% των ασθενών που λάμβαναν ιντερφερόνη βήτα-1α. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ΠΠΣ, λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 72,2% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus έναντι του 69,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus έναντι 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μια αύξηση του ποσοστού των σοβαρών λοιμώξεων στην ΥΠΣ μεταξύ των Ετών 2 και 3, αλλά όχι στα επακόλουθα έτη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην ΠΠΣ. **Αναπνευστικές λοιμώξεις:** Το ποσοστό των λοιμώξεων αναπνευστικού ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1α και το εικονικό φάρμακο. Στις κλινικές μελέτες της ΥΠΣ, το 39,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus και το 33,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α εμφάνισαν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 5,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Στην κλινική μελέτη της ΠΠΣ, το 48,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 42,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 9,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 9,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες (80 – 90 %). **Έρπη:** Σε ελεγχόμενες μελετικές ουσίες φάρμακα (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, λοιμώξεις από έρπη αναφέρονταν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη-βήτα-1α, συμπεριλαμβανομένου του έρπη ζωστήρα (2,1% έναντι 1,0%), του απλού έρπη (0,7% έναντι 0,1%), του στοματικού έρπη (3,0% έναντι 2,2%), του έρπη γεννητικών οργάνων (0,1% έναντι 0%), της λοίμωξης από έρπη (0,1% έναντι 0%). Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και οι ασθενείς ανέκαμψαν με τη λήψη της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΣ), παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στοματικό έρπη (2,7% έναντι 0,8%) στο σκέλος θεραπείας με Ocrevus. **Εργαστηριακές ανωμαλίες: Ανοσοσφαιρίνες:** Η θεραπεία με Ocrevus οδήγησε σε μείωση της ολικής ανοσοσφαιρίνης στην ελεγχόμενη περίοδο των μελετών, κυρίως λόγω μείωσης των επιπέδων της IgM. Ενδέχεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ παρατεταμένων μείωσης των IgG, IgM ή IgA και σοβαρών λοιμώξεων, ωστόσο, λόγω της περιορισμένης έκθεσης και του περιορισμένου αριθμού ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Σε ελεγχόμενες μελετικές ουσίες φάρμακα (ΥΠΣ), το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε στην έγχυση επίθεση IgG, IgA και IgM μικρότερα από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο σκέλος θεραπείας του Ocrevus ήταν 0,5%, 1,5% και 0,1%, αντίστοιχα. Μετά από τη θεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και ανέφερε IgG, IgA και IgM < LLN στις 96 εβδομάδες ήταν 1,5%, 2,4% και 16,5%, αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (ΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε στην έγχυση επίθεση IgG, IgA και IgM μικρότερα από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο σκέλος θεραπείας του Ocrevus ήταν 0,0%, 0,2% και 0,2%, αντίστοιχα. Μετά από τη θεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και ανέφερε IgG, IgA και IgM < LLN στις 120 εβδομάδες ήταν 1,1%, 0,5% και 15,5%, αντίστοιχα. **Λεμφοκύτταρα:** Στην ΥΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 20,7% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus σε σύγκριση με 32,6% των ασθενών υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Στην ΠΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 26,3% των ασθενών υπό θεραπεία με Ocrevus έναντι 11,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η ηλιωσιφρία των εν λόγω μείωσεων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς υπό θεραπεία με Ocrevus ήταν Βαθμού 1 (<LLN800 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και 2 (μεταξύ 500 και 800 κύτταρων/mm<sup>3</sup>) ως προς τη βαρύτητα. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα του Ocrevus είχαν λεμφοπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 200 και 500 κύτταρων/mm<sup>3</sup>). Σε κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκε λεμφοπενία Βαθμού 4 (< 200 κύτταρα/mm<sup>3</sup>). Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια επείγουσων επιβεβαιωμένων μείωσης του αριθμού των συνολικών λευκοκυττάρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελίζουμνη. Ο αριθμός των σοβαρών λοιμώξεων ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. **Ουδετερόφιλα:** Στην ελεγχόμενη μελετική ουσία περίοδο θεραπείας (ΥΠΣ), παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων < LLN στο 14,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus συγκριτικά με το 40,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με Ocrevus που εμφάνισε μειωμένο αριθμό ουδετεροφίλων ήταν υψηλότερο (12,9%) σε σχέση με τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (10,0%). Μεταξύ αυτών, υψηλότερο ποσοστό ασθενών (4,3%) της ομάδας του Ocrevus είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 2 ή μεγαλύτερη έναντι 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα του Ocrevus είχαν ουδετεροπενία Βαθμού 4 έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ηλιωσιφρία των μείωσεων του αριθμού των ουδετεροφίλων αφορούσε παροδικά περιαστικά (τα οποία παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για ένα δεδομένο ασθενή που λάμβανε θεραπεία με Ocrevus) και ήταν Βαθμού 1 (< 1500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και 2 (μεταξύ 1000 και 1500 κύτταρων/mm<sup>3</sup>) ως προς τη βαρύτητα. Ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 3 (μεταξύ 500 και 1000 κύτταρων/mm<sup>3</sup>) και ένας ασθενής με ουδετεροπενία Βαθμού 4 (< 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) χρειάστηκε ειδική θεραπεία με παράγοντα διεγέρσης αιμοκυττάρων και συνέχισαν να λαμβάνουν οκρελίζουμνη μετά το επεισόδιο. **Άλλες:** Ένας ασθενής, ο οποίος έλαβε 2000 mg Ocrevus, απεβίωσε λόγω συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) άγνωστης αιτιολογίας, μετά από εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση. Στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) μπορεί να συνέλθει η αναφυλακτική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο που χρησιμοποιήθηκε στη μαγνητική τομογραφία. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). **Ελλείδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) **Ημερομηνία Αναθεώρησης του κειμένου:** 23 Μαρτίου 2018

Λεπτομέρεις πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Προτεινόμενες προς έγκριση τιμές: Α.Τ.: € 7.005,63 Ν.Τ.: € 5.825,81



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΕΛ. 35

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η κλινική κατάσταση του ασθενούς σημείωσε ραγδαία επιδείνωση με έκπτωση του επιπέδου συνειδήσεως, στρωτογέως ακινητική αλαλία και απεβίωσε κατά την έβδομη ημέρα νοσηλείας. Κατόπιν λάβαμε το πόρισμα της παρουσίας PrPSc στο ENY, το οποίο υπήρξε ΘΕΤΙΚΟ.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Παρ' όλο που η νόσος Creutzfeldt Jakob θεωρείται με επιπολασμό 1/1.000.000 (one in million) παγκοσμίως σπάνια νόσος, ανήκει στη διαφοροδιαγνωστική παλέτα μιας ταχέως εξελισσόμενης άνοιας. Η νέα τεχνική RT-QuIC ανίχνευσης PrPSc με ειδικότητα 99% και ευαισθησία 85-87% αποτελεί χρήσιμη εργαστηριακή εξέταση για τη διάγνωση της νόσου.

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΠΙΣΘΙΑΣ ΦΛΟΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ ΩΣ ΑΤΥΠΗ ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

**Δήμητρα Κολοβού, Γεώργιος Παντές, Χρύσα Χρυσοβισσάνου, Νικόλαος Σκαρμέας**

*Ειδικό Ιατρείο Νοητικών Διαταραχών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η οπίσθια φλοιική ατροφία (Posterior Cortical Atrophy - PCA) αποτελεί σύνδρομο που εμφανίζεται με έκπτωση οπτικοχωρικών δεξιοτήτων και άλλων λειτουργιών που ελέγχονται από τις οπίσθιες φλοιικές περιοχές. Συνήθης ηλικία έναρξης: 55 - 65 έτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις παθολογοανατομικά προκαλείται από βλάβες τύπου Alzheimer (AD), αν και στη διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνονται βλάβες σχετιζόμενες με σωμάτια Lewy, φλοιοβασική εκφύλιση και πριονοπάθειες

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση 2 περιστατικών με κλινική εικόνα PCA που μετά από ενδελεχή παρακλινικό έλεγχο τεκμηριώθηκαν ως οφειλόμενες σε βλάβες τύπου AD, ώστε να επιστήσουμε την προσοχή σε αυτή την άτυπη μορφή άνοιας.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Ο άνδρας (68 ετών) παρουσίασε οπτική απραξία, ταυτοχρονοαγνώσια, αγραφία, αλεξία. Η γυναίκα (56 ετών) παρουσίασε απραξία, δυσκολία αναγνώρισης αντικειμένων, δυσγραφία, δυσλεξία και ανομία.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο νευροψυχολογικός έλεγχος ανέδειξε αντιληπτικά, οπτικοχωρικά και κατασκευαστικά ελλείμματα. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε διεύρυνση φλοιωδών αυλάκων βρεγματοϊνιακά και στο SPECT HMPAO διαπιστώθηκε μειωμένη αιμάτωση βρεγματικών λοβών. Διενεργήθηκε ΟΝΠ που ανέδειξε χαμηλές τιμές α-β1-42 και υψηλές τιμές πρωτεΐνης τ.





## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Προεξάρχοντα οπτικοαντιληπτικά ελλείμματα με σχετική διατήρηση επείσοδικής μνήμης σε άτομα νεότερης ηλικίας εγείρουν την υποψία PCA. Η διενέργεια MRI/SPECT και βιοδεικτών ENY επιβεβαιώνει ή όχι in vivo τη διάγνωση υποκείμενης AD.

### ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

**Καραχάλια Περσεφόνη, Κεραμίδα Άννα, Κακαλής Φώτιος, Ρούσσος Φώτιος**

*Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Άρρεν 19 ετών, Πακιστανικής καταγωγής, νοσηλεύτηκε λόγω έκπτωσης επιπέδου συνείδησης (GCS 9/15) και εμπυρέτου, επί εδάφους λοίμωξης Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Στην κλινική εξέταση εμφάνιζε ήπια αυχενική δυσκαμψία, ήταν ισοκορικός, είχε διπλωπία και τα πελματιαία αντανάκλαστικά ήταν καμπικά. Από το ατομικό του αναμνηστικό είχε νοσηλευτεί λόγω TB μηνιγγίτιδας, για την οποία έλαβε άγνωστο φαρμακευτικό σχήμα. Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αναδείχθηκαν πολλαπλές διάσπαρτες εστίες με δακτυλιοειδή ενίσχυση με υψηλή ένταση σήματος στις ακολουθίες διάχυσης, ως επί διάχυτων αποστηματικών βλαβών. Επιπλέον, αναγνωρίστηκε ισχαιμία προς το σπληνίο του μεσολοβίου και στους θαλάμους άμφω. Ο ασθενής υπεβλήθη σε ΟΝΠ με 320 WBC (πολυμορφοπυρηνικός τύπος) και ο έλεγχος για λοιπά παθογόνα εκτός β. Koch ήταν αρνητικός.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η περιγραφή ενός ενδιαφέροντος και σπάνιου περιστατικού με συνύπαρξη οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και φυματιώδους μηνιγγίτιδας.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Πρόκειται για περιγραφή περιστατικού όπως προκύπτει από την ανασκόπηση του κλινικού και εργαστηριακού ιστορικού του ασθενούς, μαζί με σύντομη αναφορά της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Οι αγγειοπδικές επιπλοκές της φυματιώδους μηνιγγίτιδας συχνά οδηγούν σε πολλαπλά ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατανομής θαλάμων, κερκοφόρου πυρήνα και μεσολοβίου. Τα εγκεφαλικά επεισόδια τα οποία συμβαίνουν σε αυτό το πλαίσιο συχνά δεν αναγνωρίζονται εγκαίρως και μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική επιδείνωση της κλινικής εικόνας και ενδεχομένως και σε θάνατο.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΧΡΟΝΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΛΗΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΥΠΟ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

**Ελισσάβετ Κεμανετζογλου, Λεωνίδας Γρηγοράκης, Θεοδώρα Μπάρκουλα,  
Μάριος Γεωργίου, Βασίλειος Βαγενάς**

Νευρολογική Κλινική Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα  
Διευθυντής: Μαρία Μαλτέζου

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η εισαγωγή της αντιπετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας (HAART) σε HIV-προσβεβλημένους ασθενείς έχει μειώσει τις νευρολογικές επιπλοκές. Σπάνια, χρόνιοι πάσχοντες με μακροχρόνια έκθεση σε HAART μπορεί να αναπτύξουν συμπτώματα που ομοιάζουν με χρόνια προσδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία, ένα σπάνιο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αργή προσδευτική παράλυση των εξωφθάλμιων μυών.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Περιγράφουμε την περίπτωση HIV-προσβεβλημένης ασθενούς, με έκθεση σε HAART και εμφάνιση βλεφαρόπτωσης και οφθαλμοπάρησης.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Παρουσίαση περιστατικού.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η ασθενής, 49 ετών, προσβεβλημένη με HIV και δεκαεννιάχρονη έκθεση σε HAART, παρουσίασε από πενταετίας αμφοτερόπλευρη βλεφαρόπτωση και πάρεση της προς τα άνω οφθαλμικής κίνησης, χωρίς ημερήσια διακύμανση, κοπωση ή άλλα ευρήματα κατά την κλινική εξέταση. Δεν αναφέρθηκε οικογενειακό ιστορικό μυοπάθειας ή μιτοχονδριακής νόσου, ενώ η οφθαλμολογική της εξέταση ήταν φυσιολογική. Τα επίπεδα CPK στον ορό ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Τα αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης και MuSK ήταν αρνητικά, ενώ ο επαναληπτικός νευρικός ερεθισμός του αριστερού ρινικού μυός, και η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και οφθαλμικών κόγχων, ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας του αριστερού δελτοειδούς μυός αποκάλυψε χαρακτηριστικές ρακώδεις ερυθρές ίνες (ragged red fibers).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** HIV-προσβεβλημένοι ασθενείς που έχουν λάβει μακροχρόνια θεραπεία με HAART μπορεί να εμφανίσουν μιτοχονδριακή τοξικότητα που εμφανίζεται ως λειτουργικές ανωμαλίες των εξωφθάλμιων μυών.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΠΑΝΙΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ.

**Κεραμίδα Άννα, Καραχάλια Περσεφόνη, Ρούσσος Φώτιος, Τσιμακίδη Χρυσάνθη**  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Άρρεν 55 ετών, με ατομικό αναμνηστικό μη ινσουλινοθεραπευόμενου ΣΔ τ.ΙΙ, και παχυσαρκίας, νοσηλεύτηκε λόγω τετραπάρεσης και εμπυρέτου. Από τετραημέρου προ της εισαγωγής ανέφερε οσφυαλγία για την οποία ελάμβανε αναλγητικά. Υποβλήθηκε σε ΟΝΠ όπου αναδείχθηκαν 2500 κύτταρα με 86% poly, Leu: 1552mg/dl. Στην MRI ΑΜΣΣ εμφάνισε εστία αυξημένου σήματος στην T2 στο ανώτερο τμήμα του αυχενικού μυελού και επισκληρίδια συλλογή στο επίπεδο Α5-Α6. Οι καλλιέργειες αίματος και ΕΝΥ απομόνωσαν MSSA.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η εμπειρία που αποκτάται από περιγραφή τέτοιων περιστατικών είναι σημαντική για την αναγνώριση και την αντιμετώπιση αυτών των σπάνιων κλινικών οντοτήτων.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Πρόκειται για περιγραφή περιστατικού όπως προκύπτει από την ανασκόπηση του κλινικού και εργαστηριακού ιστορικού του ασθενούς, μαζί με σύντομη αναφορά της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η οξεία μυελίτιδα είναι μια παθολογική οντότητα η οποία έχει συσχετιστεί με μεγάλη λίστα αιτιών, μεταξύ των οποίων παθογόνοι μικροοργανισμοί και κυρίως ιοί. Συνήθως, η μυελίτιδα εμφανίζεται μετά την αποδρομή της λοίμωξης, γεγονός που υποδεικνύει ανοσο-μεσολαβούμενη αντίδραση. Η άμεση βακτηριακή προσβολή του μυελού θεωρείται πολύ σπάνια και υπάρχουν ελάχιστα περιστατικά στη βιβλιογραφία που καταδεικνύουν το *Staph. Aureus* ως αίτιο οξείας μυελίτιδας. Η πρόγνωση και η νευρολογική αποκατάσταση σε αυτά τα περιστατικά είναι πτωχή και εξαρτάται άμεσα από τη ταχεία αναγνώριση και έναρξη στοχευμένης θεραπείας.



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΣΠΑΝΙΑ ΜΟΡΦΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΕΜΦΡΑΚΤΟΥ: ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ ΜΕΣΟ ΠΡΟΜΗΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

**Αγγέλογλου Στέλλα, Γένη Ιρένα, Ξυδάκης Ιωσήφ**

Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Επιστημονικά υπεύθυνος : Μαρκάκης Ιωάννης

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Τα αμφοτερόπλευρα έμφρακτα στις πυραμίδες αποτελούν έναν ασυνήθιστο υπό-τυπο προμηκικών εμφράκτων. Οφείλονται συχνότερα σε στένωση σπονδυλικής αρτηρίας, ενώ έχουν κακή πρόγνωση λόγω διαταραχών αναπνοής. Περιγράφουμε ένα σύνθετο περιστατικό με άτυπη κλινική εικόνα και σπάνια αγγειακή παθολογία.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Πρόκειται για άντρα 44 ετών με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ο οποίος προσήλθε στην εφημερία μας λόγω συμπτωμάτων ιλίγγου, αιμωδιών άνω άκρων και επεισοδίων δυσαρθρίας από εβδομάδος. Η ANE αποκάλυψε δυσαρθρία, ηπιότατη αδυναμία δεξιού άνω άκρου και οριζόντιο νυσταγμό 2ου βαθμού προς τα αριστερά, ενώ η CT εγκεφάλου ήταν αρνητική. Κατά τη νοσηλεία ο ασθενής εγκατέστησε τετραπάρεση, με συνοδό αναπνευστική δυσχέρεια (έγινε τραχειοστομία), δυσκαταποσία και δυσφαγία, νωθρό φαρυγγικό αντανακλαστικό, πάρεση υπογλωσσίου και ακράτεια ούρων. Διενεργήθηκε ΟΠΝ, η οποία ήταν φυσιολογική και triplex αγγείων τραχήλου που δεν είχε αξιόλογα ευρήματα, αλλά η MRI/MRA εγκεφάλου ανέδειξε αμφοτερόπλευρο έμφρακτο στις πυραμίδες και στένωση 70-80% της βασικής αρτηρίας αμέσως μετά την ένωση των σπονδυλικών αρτηριών. Έγινε άμεσα έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ακετυλοσαλικυλικό οξύ 325mg και κλοπιδογρέλη 75mg) και ατορβαστατίνης 80mg, με στενή ρύθμιση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου. Σύντομα απογαλακτίστηκε από τον τραχειοσωλήνα και με τη βοήθεια εντατικού προγράμματος αποκατάστασης άρχισε να βαδίζει μόνος του με περιπατητήρα, με προοπτική περαιτέρω βελτίωσης.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα αμφοτερόπλευρα έμφρακτα στις πυραμίδες αποτελούν μία σπάνια, αλλά ιδιαίτεως σοβαρή κλινική οντότητα. Συχνά, χρειάζεται να διαφοροδιαγνωσθούν από το σύνδρομο Guillain-Barre, ενώ είναι ζωτικής σημασίας να αναγνωρίζονται έγκαιρα ώστε να ξεκινούν άμεσα οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΟΛΟΣΑ-HUNT ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΟ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΧΥΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

**Κωνσταντίνος Καναβούρας, Δημήτριος Ράλλης, Ζήσης Τσούρης, Μαρία-Ισμήνη Αρβανίτη, Σωτήρης Παπαδόπουλος, Βασιλική Μιχαλάκη, Σμαραγδή Κατσουλάκου**  
*«ΤΖΑΝΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Νευρολογική Κλινική*

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Ασθενής 78 ετών προσήλθε λόγω επίμονης διαξιφιστικής κεφαλαλγίας δεξιά περικογχικά από εβδομάδων. Ανέφερε δύο παρόμοια επεισόδια, διάρκειας μηνών, στην τελευταία διετία, κατά το πρώτο από τα οποία είχε απωλέσει την όραση στο ΔΕ.Ο. Στο γενικό της ιστορικό αναφέρθηκε πνευμονική ίνωση, διαγνωσθείσα προ 15ετίας, για την οποία ελάμβανε κορτικοστεροειδή έως προ 7ετίας. Κλινικά εμφάνιζε τύφλωση ΔΕ.Ο. με συνοδό ατροφία οπτικής θηλής, ατελή πάρεση κοινού κινητικού νεύρου και υπαλγησία, κατανομής πρώτου κλάδου του τριδύμου νεύρου σύστοιχα.

Η MRI ανέδειξε παθολογικό ιστό με σκιαγραφική ενίσχυση παρά το σπαραγγώδη κόλπο ΔΕ και πάχυνση της σκληράς μήνιγγας στον πρόσθιο και μέσο κρανιακό βόθρο σύστοιχα. Η ΟΝΠ απέδωσε 25 εμπύρηνα με λεμφοκυτταρικό τύπο και φυσιολογική βιοχημεία ENY. Εργαστηριακά εμφάνιζε ήπια υπονατριαιμία, ελαφρά λευκοκυττάρωση, αυξημένη ΤΚΕ και CRP. Ο έλεγχος για λοιμώδεις παράγοντες, ο ανοσολογικός έλεγχος -συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού υποτάξεων IgG- και ο λοιπός ειδικός εργαστηριακός έλεγχος ήταν αρνητικοί.

Η ασθενής παρουσίασε ταχεία κλινική και ακτινολογική βελτίωση υπό κορτικοστεροειδή, με εμμένουσα ωστόσο αύξηση των δεικτών φλεγμονής. Καθώς σε απόπειρες μείωσης της δόσης πρεδνιζολόνης υποτροπίαζε, χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη, με άριστη κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση.

Με αφετηρία τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της ασθενούς, ανασκοπείται συνοπτικά η βιβλιογραφία σχετικά με το κλινικό φάσμα και τη διαφοροδιάγνωση του συνδρόμου Tolosa-Hunt και της υπερτροφικής παχυμηνιγγίτιδος.





## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΥΠΟΤΑΣΗ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

**Σαγώνα Θεοδώρα, Κεφαλοπούλου Ζηνοβία, Βελτσιόστα Δημήτρα,  
Ελλούλ Ιωάννης, Χρόνη Ελισάβετ**

*Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η ενδοκράνια υπόταση είναι μια ασυνήθης αιτία κεφαλαλγίας η οποία συχνά υπο-  
διαγιγνώσκεται. Ορίζεται ως η μη φυσιολογική, χαμηλή πίεση του ΕΝΥ <7 cm H<sub>2</sub>O, όπως με-  
τράται κατά την Οσφυονωτιαία Παρακέντηση, και η κλινική της εικόνα αποδίδεται είτε σε  
ερεθισμό των μηνίγγων, είτε στην έλξη, λόγω της καθόδου του εγκεφαλικού παρεγχύματος  
στο πλαίσιο της χαμηλής πίεσης του ΕΝΥ, των κρανιακών και των ανώτερων αυχενικών νεύ-  
ρων. Τυπικό χαρακτηριστικό της είναι η επιδείνωση της συμπτωματολογίας σε όρθια θέση. Η  
διάχυτη παχυμηνιγγική ενίσχυση, η κάθοδος των αμυγδαλών, η μεγένθυση της υπόφυσης  
και ο σχηματισμός υποσκληρίδιων υγρωμάτων ή αιματωμάτων είναι τυπικά απεικονιστικά ευ-  
ρήματα στην MRI εγκεφάλου, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν ευρήματα ποσοτικώς προσδιο-  
ριζόμενα όπως η μείωση της γεφυρο-μεσεγκεφαλικής γωνίας (<50°), η μείωση της  
απόστασης μεταξύ μαστίων-γέφυρας (<5,5 mm) και της γωνίωσης μεταξύ των πλάγιων κοι-  
λιών (<90°). Περιγράφονται παρακάτω οι περιπτώσεις δύο ασθενών με ακτινολογικά ευρή-  
ματα υπέρ ενδοκράνιας υπότασης και διαφορετική κλινική εικόνα που νοσηλεύτηκαν στη  
Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών.

#### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ:

1. Άνδρας, 39 ετών, με ιστορικό σπονδυλοδεσίας στην ΟΜΣΣ προ έτους, διεκομίσθη απο πε-  
ριφερειακό νοσηλευτικό ίδρυμα, λόγω εμμένουσας κεφαλαλγίας απο 10ημέρου, χωρίς εμπύ-  
ρετο ή άλλα συνοδά φαινόμενα, με χαρακτηριστική επιδείνωση της κεφαλαλγίας κατά την  
όρθια θέση και βελτίωση κατά την κατάκλιση. Από την προσκομισθείσα CT εγκεφάλου δεν  
περιγράφονται παθολογικά ευρήματα. Κατά την διάρκεια της νοσηλείας του παρουσίασε δι-  
πλωπία με διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας (πάρεση απαγωγού νεύρου ΑΡ). Απο την MRI  
εγκεφάλου περιγράφεται ενίσχυση και ήπια πάχυνση όλων των μηνίγγων υπερ- και υπο-σκη-  
νιδικά και οριακά παθολογική γεφυρο-μεσεγκεφαλική γωνία (52°), ευρήματα συμβατά με  
την παρουσία ενδοκράνιας υπότασης. Ο ασθενής παρέμεινε κατακεκλιμένος, έλαβε ενδοφλέ-  
βια ενυδάτωση και σκευάσματα καφεΐνης με βελτίωση της κεφαλαλγίας και ήπια βελτίωση της



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

οφθαλμοκινητικότητας του. Προς αποφυγή επιδείνωσης της κλινικής του εικόνας, δεν πραγματοποιήθηκε ΟΝΠ.

2. Γυναίκα, 31 ετών, με ιστορικό χειρουργηθέντος σβανώματος ΑΜΣΣ προ 5ετίας, διεκομίσθη στο ΤΕΠ λόγω εμμένουσας κεφαλαλγίας χωρίς σαφή βελτίωση κατά την κατάκλιση. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε ευρήματα ως επι ενδοκράνιας υπότασης, ωστόσο λόγω κλινικής επιδείνωσης/ μη βελτίωσης με την κατάκλιση, αποφασίστηκε διενέργεια ΟΝΠ και μέτρηση πίεσης ΕΝΥ: 34cm H<sub>2</sub>O, τιμή συμβατή με ενδοκράνια υπέρταση. Πραγματοποιήθηκε εκκενωτική παρακέντηση με ακόλουθο βελτίωση της συμπτωματολογίας της.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η δευτερογενής ενδοκράνια υπόταση θεωρείται ως η τρέχουσα πιθανή διάγνωση του 1ου ασθενούς, με δεδομένο ότι ο ασθενής εμφανίζει συνδυασμό κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών της νόσου και ανταπόκριση στην ενδεδειγμένη για την πάθηση θεραπεία. Όσον αφορά στο 2ο περιστατικό τα ευρήματα της MRI δε συνάδουν με την κλινική εικόνα, γεγονός που οδήγησε στην περαιτέρω διενέργεια εξετάσεων προς ανάδειξη της διάγνωσης, επιβεβαιώνοντας έτσι το γεγονός ότι οι απεικονιστικές εξετάσεις δεν πρέπει να αποτελούν μονόδρομο στη διάγνωση, αλλά εργαλείο που θα αξιολογηθεί αναλόγως από τον κλινικό γιατρό με γνώμονα την κλινική εικόνα του εκάστοτε ασθενούς.

## ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΑΔΙΑΓΝΩΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΥΪΚΩΝ ΠΑΡΑΛΥΣΕΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

**Τσιτσάρας Νικόλαος<sup>1</sup>, Βλάχου Ταβιθά<sup>2</sup>, Βελτσιστα Δήμητρα<sup>1</sup>, Κεφαλοπούλου Ζηνοβία<sup>1</sup>,  
Μοσχολούρη Αφροδίτη<sup>1</sup>, Σαγώνα Θεοδώρα<sup>1</sup>, Χρόνη Ελισάβετ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών

<sup>2</sup> Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η μυασθένεια αποτελεί μία αυτοάνοση διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία, τυπικά επιδεινούμενη στην κόπωση. Παρουσιάζει ετερογένεια στον τρόπο εισβολής, την εξέλιξη συμπτωματολογίας και την ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή. Η σοβαρότερη επιπλοκή της νόσου είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

και η ανάγκη για διασωλήνωση στα πλαίσια μυασθενικής κρίσης, που μπορεί, σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, να αφορά στην εισβολή της νόσου ή σε οξεία επιδείνωση προϋπαρχόντων συμπτωμάτων πριν την τελική τεκμηρίωση της διάγνωσης. Σκοπός της συγκεκριμένης παρουσίασης είναι η περιγραφή ενός ασθενούς με άτυπη εικόνα μυασθένειας, η διάγνωση της οποίας τέθηκε κατά την νοσηλεία του σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Άνδρας 82 ετών (ατομικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιων υποσκληρίδιων αιματωμάτων αμφοτερόπλευρα), παραπέμφθηκε στην Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών προς διερεύνηση δυσκαταποσίας και υποφωνίας από 6 μηνών, με σταδιακή επιδείνωση. Ο ασθενής είχε διερευνηθεί από ωτορινολαρυγγολόγο και γαστρεντερολόγο χωρίς ανεύρεση παθολογίας. Από MRI εγκεφάλου αναδείχθηκε εικόνα χρόνιων υποσκληρίδιων αιματωμάτων (γνωστά) και μικροϊσχαιμικού τύπου αλλοιώσεων, χωρίς παθολογικά ευρήματα από το εγκεφαλικό στέλεχος. Τέσσερις ημέρες προ της εισαγωγής του εμφάνισε βλεφαρόπτωση και διπλωπία και περαιτέρω επιδείνωση της δυσκαταποσίας του. Τα συμπτώματα του δεν εμφάνιζαν εμφανώς ημερήσια διακύμανση. Άμεσα μετά την εισαγωγή του χρειάστηκε διασωλήνωση και μεταφορά σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) επαρχιακού νοσοκομείου, λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε έδαφος εισρόφησης. Κατά την παραμονή του στη ΜΕΘ, λόγω της κλινικής υποψίας μυασθένειας, έλαβε τυφλά σχήμα με IV γ-σφαιρίνη. Ταυτόχρονα εστάλη έλεγχος για αντισώματα (anti-AChR, anti-Musk και AChR clusters), ο οποίος απέβη αρνητικός. Ο ασθενής εμφάνισε σταδιακή βελτίωση, οπότε αφυπνίστηκε και σταδιακά αποδεσμεύτηκε από τον αναπνευστήρα. Παρέμεναν η δυσκαταποσία και πλήρης πτώση βλεφάρων αμφοτερόπλευρα. Στη φάση αυτή και ενώ ο ασθενής παρέμενε στη ΜΕΘ χωρίς δυνατότητα νευροφυσιολογικής διερεύνησης, έγινε διενέργεια δοκιμασίας πάγου, η οποία απέβη ισχυρά θετική, κατά συνέπεια τέθηκε η διάγνωση της μυασθένειας και έγινε έναρξη αγωγής με κορτιζόνη και πυριδοστιγμίνη, με σταδιακή περαιτέρω βελτίωση της συμπτωματολογίας του. Ο ασθενής μεταφέρθηκε εκ νέου στη Ν/Κ ΠΓΝΠ οπότε και ολοκληρώθηκε ο νευροφυσιολογικός έλεγχος με δοκιμασία πολλαπλών ερεθισμών - Desmedt (οριακά θετική στον ρινικό μυ) καθώς και δοκιμασία μονήρους δεσμίδος (θετική κατά την 3η προσπάθεια). Ο ασθενής εξήλθε σημαντικά βελτιωμένος με αγωγή με πρεδνιζολόνη (60mg ημερησίως) και πυριδοστιγμίνη (2 φορές ημερησίως).

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Η διάγνωση της μυασθένειας μπορεί στην κλινική πράξη να αποτελέσει μεγάλη διαγνωστική πρόκληση. Ιδιαίτερα σε ορο-αρνητικούς ασθενείς ή / και σε ηλικιωμένους ασθενείς με προμηκικού τύπου συμπτωματολογία η νόσος συχνά υποδιαγιγνώσκεται ή η διάγνωση



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

καθυστερεί, λόγω του ευρέως διαφοροδια-γνωστικού φάσματος σε αυτούς τους ασθενείς. Επίσης, η διενέργεια του εξειδικευμένου νευροφυσιολογικού ελέγχου μπορεί να μην είναι πάντα εφικτή, για παράδειγμα σε ασθενείς που χρειάστηκαν άμεσα διασωλήνωση προ της τεκμηρίωσης της διάγνωσης. Επί παρουσίας οφθαλμικών συμπτωμάτων η δοκιμασία πάγου αποτελεί μια ασφαλή και εύκολη εξέταση με ειδικότητα που ξεπερνάει το 90%, κατά συνέπεια αποτελεί μια πρακτική προσέγγιση που μπορεί να διενεργηθεί και εκτός εξειδικευμένης νευρολογικής μονάδας εφόσον υπάρχει ανάγκη.

### **ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ ΩΣ ΠΡΩΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΟΕΓΚΕΦΑΛΟΚΗΛΗΣ ΠΑΡΡΑΡΙΝΙΩΝ ΚΟΛΠΩΝ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**

**Γεώργιος Βαβουγιός, Νακκάς Γεώργιος, Ταλιαδώρας Χριστόδουλος,  
Μαυρομμάτης Θωμάς, Κυριακή Μαρούδα, Μανδράς Δημήτριος, Γκρίνιας Βασίλειος,  
Τριαντάφυλλος Ντόσκας**

*Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Οι μηνιγγοεγκεφαλοκήλες αποτελούν σπάνιες συγγενείς διαμαρτίες, οι οποίες παραμένουν ασυμπτωματικές κατά την παιδική – εφηβική ηλικία, ενώ στην ενήλικη ζωή αποτελούν εν δυνάμει εστία υποτροπιάζοντων επεισοδίων μηνιγγοεγκεφαλίτιδας.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Πρόκειται για ασθενή 52 ετών, η οποία προσήλθε στο ΤΕΠ λόγω αιφνίδιας κεφαλαλγίας, εμπυρέτου έως 38.5 Co και εμέτων. Από το ατομικό ιστορικό αναφέρθηκε η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης υπό αγωγή, χολοκυστεκτομή και αλλεργική ρινίτιδα με εγκατάσταση προ 6μήνου. Από την αντικειμενική νευρολογική εξέταση στο ΤΕΠ, δεν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα. Διενεργήθηκε επείγουσα CT εγκεφάλου, η οποία ανέδειξε, ως κύριο εύρημα, την παρουσία βλεννοκήλης στον (AP) μετωπιαίο κόλπο με επέκταση μέχρι τις ηθμοειδείς κυψέλες σύστοιχα. Για πληρέστερη διερεύνηση αποφασίστηκε η ενδοσκοπική προσπέλαση της περιοχής του συμπλέγματος του μέσου ρινικού πόρου. Διαπιστώθηκε ευμεγέθης, σφύζουσα μάζα η οποία ταυτοποιήθηκε περαιτέρω ως μηνιγγοεγκεφαλοκήλη, εύρημα που ταυτοποιήθηκε και σε επακόλουθη MRI εγκεφάλου. Εν συνεχεία, διενεργήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση, στον χώρο του χειρουργείου, με τα εξής ευρήματα: κύτταρα: 2.240 κ.κ.χ, γλυ-



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

κόζη: 28.3 mg/dl, λεύκωμα: 239mg/dl, LDH: 108.9u/l.

Η ασθενής τέθηκε σε αντιβιοτική αγωγή με βανκομυκίνη, κεφτριαξόνη, κλινδαμυκίνη, αμπικιλίνη/σουλπακτάμη. Στην πορεία της νοσηλείας η ασθενής εμφάνισε άμεση ανταπόκριση στην αντιβιοτική αγωγή, και εξήλθε εν τέλει ελεύθερη νευρολογικού ελλείμματος.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Το παρόν περιστατικό αποτελεί μία σπάνια περίπτωση όπου προϋπάρχουσα μη-νιγγοεγκεφαλοκήλη είχε παραμείνει ουσιαστικά ασυμπτωματική επί 5 δεκαετίες.

## Η ΝΕΥΡΩΝΙΚΗ ΕΝΟΛΑΣΗ ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ΣΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙ- ΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

**Γεώργιος Βαβουγιός, Χριστόδουλος Ταλιαδώρας, Γεώργιος Νακκάς,  
Θωμάς Μαυρομάτης, Βασίλειος Γκρίνιας, Τριαντάφυλλος Ντόσκας**  
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Νευρολογική Κλινική

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η Neuron Specific Enolase είναι ένα ένζυμο το οποίο εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα τόσο των νευρικών κυττάρων καθώς και εκείνων με νευροενδοκρινό φαινότυπο. Η κλινική του χρησιμότητα ως βιοδείκτη έχει εξεταστεί τόσο σε νευρολογικά νοσήματα, όσο και σε κακοήθεις νεοπλασίες.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Σε αυτή την πιλοτική μελέτη, εξετάστηκε η κλινική χρησιμότητα της NSE στην υποβοήθηση της κλινικής διάγνωσης και τεκμηρίωση πρόγνωσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Ειδικότερα, εξετάστηκε υποομάδα 15 ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ, από τους οποίους ελήφθη δείγμα περιφερικού αίματος εντός 72 ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων. Εξ αυτού πραγματοποιήθηκε μέτρηση κοινών βιοχημικών δεικτών και παράλληλα μέτρηση NSE.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ NSE και κλίμακας NIHSS εισαγωγής (Pearson's  $R=0.526$ ,  $p\text{-value}=0.028$ ). Η ανακύψασα στατιστικά σημαντική συσχέτιση περαιτέρω ανέδειξε στατιστικά σημαντική γραμμική εξάρτηση ( $F=6.136$ ,  $r^2=0.321$ ,  $p\text{-value}=0.028$ ).

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Τα αποτελέσματα μας είναι συμβατά με προγενέστερη μελέτη των Bharosay et al (2012), εκ της οποίας διαπιστώνεται ανάλογη στατιστικά σημαντική συσχέτιση NSE και NIHSS. Βάσει των ανωτέρω, κρίνεται σκόπιμη η επέκταση της εν λόγω μελέτης σε μεγαλύτερο δείγμα.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗΣ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗΣ ΠΑΡΕΣΗΣ ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΣΕ ΕΦΗΒΗ ΑΠΟΤΟΚΟΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΣ ΑΠΟ MYCOPLASMA PNEUMONIAE

**Χουλιάρα Βασιλική, Σωτηρήλη Στεφανία, Μούσκου Στέλλα, Μαστρογιάννη Σωτηρία,  
Βούδρης Κωνσταντίνος, Κατσαρού – Πεκτασίδη Ευσταθεία**

*Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών «Παν. & Αγλαΐας Κυριακού»*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Οι λοιμώξεις από *Mycoplasma pneumoniae* μπορεί να προσβάλουν διάφορα συστήματα με ή χωρίς νόσηση του αναπνευστικού. Ασυνήθεις κλινικές εκδηλώσεις από το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, τις αρθρώσεις το δέρμα, το αίμα και τους βλενογόννους έχουν περιγραφεί κατά καιρούς στη βιβλιογραφία. Η μεμονωμένη ετερόπλευρη πάρεση του υπογλωσσίου νεύρου, αποτελεί μία σπανιότατη εξωπνευμονική εκδήλωση της λοιμώξεως αυτής.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Πρόκειται για έφηβη 14 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, η οποία προσέρχεται λόγω δυσαρθρίας και δυσφαγίας από 3ημέρου. Είναι απύρετη και δεν αναφέρονται άλλα συμπτώματα. Από την Αντικειμενική Νευρολογική Εξέταση διαπιστώθηκε περιφερική πάρεση υπογλωσσίου νεύρου δεξιά με ατροφία της γλώσσας. Η λοιπή νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. Δύο εβδομάδες πριν, η ασθενής είχε νοσηλευτεί σε παιδιατρική κλινική λόγω επίμονης απύρετης κεφαλαλγίας. Από τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο (αιματολογικός και CT εγκεφάλου) δεν είχαν διαπιστωθεί παθολογικά ευρήματα. Η συμπτωματολογία υποχώρησε και εξήλθε ασυμπτωματική σε 7 ημέρες. Κατά την διάρκεια της παρούσης νοσηλείας, υπεβλήθη σε MRI-MRA τραχήλου και εγκεφάλου και ΟΝΠ από όπου δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Δεν δόθηκε καμία θεραπεία. Μετά την έξοδο της από την κλινική, ο λοιμωξιολογικός έλεγχος ήταν θετικός για πρόσφατη λοίμωξη από *mycoplasma pneumoniae*. Δεν χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή με τη σύμφωνη γνώμη των λοιμωξιολόγων, δεδομένου ότι δεν υπήρχε συμμετοχή του αναπνευστικού. Στην παρακολούθηση διαπιστώθηκε πλήρης αποκατάσταση της πάρεσης του υπογλωσσίου νεύρου, 3 μήνες μετά.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Οι εκδηλώσεις από το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, είναι οι πιο συχνές εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, με ποσοστό από 13-40%. Αυτές περιλαμβάνουν μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, ADEM, μυελίτιδα, σύνδρομο GB, μεμονωμένες παρέσεις κρανιακών νεύρων κ. α. Παρότι έχουν αναφερθεί μεμονωμένες παρέσεις άλλων κρανιακών νεύρων, ετερόπλευρη μεμονωμένη πάρεση υπογλωσσίου νεύρου, δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα.





## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΣΠΑΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΠΛΗΓΙΑ ΜΕ ΑΤΡΟΦΙΑ ΤΟΥ ΜΕΣΟΛΟΒΙΟΥ ΛΟΓΩ NOVEL ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ SPG11

**Κότσαλη Β., Ρεπούση Ε., Παπαγιαννάκης Ν., Πανταζής Κ., Αγαθονίκου Α.**

Νευρολογική Κλινική «ΓΝΑ ΚΑΤ»

Οι οικογενείς σπαστικές παραπληγίες αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κληρονομούμενων διαταραχών με κύριο χαρακτηριστικό τη δυσχέρεια βάδισης, λόγω μέτριας ή σοβαρής αδυναμίας των κάτω άκρων και έχουν συσχετιστεί με περισσότερους από 80 διαφορετικούς γενετικούς υπότυπους. Η ταξινόμηση τους γίνεται βάσει της γονιδιακής μετάλλαξης, το πρότυπο κληρονομικότητας που ακολουθούν καθώς και την κλινική εικόνα.

Νεαρή κοπέλα ηλικίας 21 ετών νοσηλεύεται προς διερεύνηση προσοδευτικά επιδεινούμενης δυσχέρεια βαδίσσεως, τουλάχιστον από διαιτίας, με σημαντική επιδείνωση το τελευταίο έτος. Η ασθενής κλινικά εμφανίζει εικόνα βαριάς σπαστικής παραπάρεσης, χωρίς συμμετοχή των άνω άκρων, και κολλώδη ομιλία. Στην MRI Εγκεφάλου απεικονίστηκαν εστίες πέραν των μετωπιαίων κεράτων συμμετρικά άμφω και σημαντική λέπτυνση του μεσολοβίου ενώ στην MRI ΑΜΣΣ δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Στο ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς αναφέρονται μαθησιακές δυσκολίες από παιδική ηλικία ενώ από το οικογενειακό ιστορικό δεν προκύπτει παρόμοια κλινική εικόνα σε άλλο άτομο της οικογενείας. Βάσει της κλινικής εικόνας και των απεικονιστικών ευρημάτων διενεργήθηκε γονιδιακός έλεγχος για διερεύνηση πιθανής οικογενούς σπαστικής παραπληγίας όπου διαπιστώθηκε ομοζυγωτία για μετάλλαξη στο γονίδιο SPG11 με μία πολύ σπάνια πρωτεϊνική αντικατάσταση (p.Tyr1012Thrfs\*26).

Η αυτοσωμικά υπολειπόμενη κληρονομούμενη οικογενής σπαστική παραπληγία με χαρακτηριστική ατροφία του μεσολοβίου και μετάλλαξη στο SPG11 γονίδιο του χρωμοσώματος 15 αποτελεί έναν ξεχωριστό υπότυπο της παραπάνω νόσου με χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Συγκεκριμένα εκτός από την συμμετρική μυϊκή αδυναμία και υπερτονία των κάτω άκρων διαπιστώνονται συνήθως γνωσιακά ελλείμματα, δυσarthρία, νυσταγμός, καθώς και αμφιβληστροειδοπάθεια. Ωστόσο η μετάλλαξη του SPG11 γονιδίου με την συγκεκριμένη νουκλεοτιδική παραλλαγή που διαπιστώθηκε στην παραπάνω ασθενή, χωρίς να αναφέρεται σχετικό οικογενειακό ιστορικό, αποτελεί μια ιδιαίτερα σπάνια μετάλλαξη που δεν έχει περιγραφεί βιβλιογραφικά έως σήμερα.



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΓΑΓΓΛΙΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ α3-AchR Abs - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

**Γιάγκου Ε, Αγγελοπούλου Ε, Μαυρίδης Θ, Γαρυφαλλή Β, Πυργελής Ε, Αναγνώστου Ε, Κορομπόκη Ε, Τουντοπούλου Α, Βασιλοπούλου Σ, Μητσικώστας Δ.**

*Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η αυτοάνοση γαγγλιονοπαθοπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Autoimmune Autonomic Ganglionopathy - AAG) είναι μια επίκτητη ανοσολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διάχυτη δυσαυτονομία. Η κλινική της έκφραση έγκειται σε δυσλειτουργία τόσο του συμπαθητικού (ορθοστατική υπόταση, ανιδρωσία, διάρροια, επιτακτική ούρηση-ακράτεια), όσο και του παρασυμπαθητικού συστήματος (θάμβος οράσεως, δυσκοιλιότητα, διστακτική ούρηση-επίσχεση, ξηροστομία, ξηροφθαλμία). Πρόκειται για αντισωματοεξαρτώμενη διαταραχή οφειλόμενη σε αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης των γαγγλίων του αυτόνομου (α3-AchR Abs), τα οποία δρουν αποκλείοντας την ταχεία συναπτική νευρομεταβίβαση. Η συνιστώμενη αντιμετώπιση είναι με ανοσολογική θεραπεία, ενώ σε κάθε νεοδιαγνωσθείσα περίπτωση θα πρέπει να διεξάγεται εκτενής απεικονιστικός έλεγχος προς αποκλεισμό παρανεοπλασματικής συνδρομής.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Ασθενής θήλυ, 65 ετών, αναφέρει έναρξη συμπτωματολογίας προ πενταετίας με δυσκοιλιότητα, ενώ μετά πάροδο ολίγων μηνών παρουσιάζει και ξηροστομία με επακόλουθη δυσχέρεια στην μάσηση-κατάποση, καθώς και διστακτική έναρξη ούρησης, συμπτωματολογία στην οποία η ίδια δεν αποδίδει ιδιαίτερη σημασία. Προ διετίας, σημειώνονται επεισόδια ζάλης-λιποθυμικής τάσης, καθώς και άλλα με ολιγόλεπτη απώλεια συνείδησης, τα οποία, κατόπιν διερεύνησης, αποδόθηκαν σε απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά την ορθοστάτηση. Βάσει των κλινικών και παρακλινικών ευρημάτων, δύναται να τεθεί η διάγνωση της δυσαυτονομίας, ενώ δεν ελέγχεται λοιπή παθολογική νευρολογική σημειολογία. Ως εκ τούτου, κρίνεται σκόπιμη η διεξαγωγή εξέτασης προσδιορισμού τίτλου των αντισωμάτων α3-AchR Abs, ο οποίος ανευρίσκεται θετικός (1,02nmol/L φ.τ < 0,05 nmol/L). Εν συνεχεία, διενεργείται εκτενής απεικονιστικός έλεγχος, ο οποίος αποκλείει το ενδεχόμενο παρανεοπλασματικής συνδρομής. Η ασθενής τίθεται ακολούθως σε αγωγή με κορτιζόνη και



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Θυροξίνη με καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ενώ τα λοιπά συμπτώματα παραμένουν (διστακτική ούρηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία) και για τον λόγο αυτό αποφασίζεται η έναρξη ενδοφλέβιου σχήματος γ-σφαιρίνης. Στην παρούσα φάση, έχουν πραγματοποιηθεί δυο μηνιαία σχήματα (125γρ.) με σχετική κλινική βελτίωση και προγραμματίζεται ένα ακόμη εν αναμονή του πλήρους θεραπευτικού αποτελέσματος.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορούν να διαδράμουν σε πολλαπλά κλινικά πλαίσια: κληρονομικές και νευροεκφυλιστικές νόσοι, αυτοάνοσες διαταραχές, λοιμώξεις, τοξικά και μεταβολικά αίτια. Όσον αφορά τις δυσσαυτονομίες αυτοάνοσης αρχής, η αναγνώρισή τους καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική, καθώς υπάρχει καλή ανταπόκριση στην ανοσολογική θεραπεία, η οποία μπορεί να οδηγήσει έως και σε πλήρη ύφεση της συμπτωματολογίας. Μια εξ' αυτών είναι και η AAG με αντισώματα έναντι γαγγλιονικών υποδοχέων α3-AChR Abs των οποίων ο τίτλος ανευρίσκεται θετικός σε ποσοστό έως και 50% των ασθενών με οξεία/υποξεία εμφάνιση γενικευμένης δυσσαυτονομίας. Ωστόσο, λόγω του υψηλού κόστους και του περιορισμένου αριθμού των κέντρων όπου πραγματοποιείται η συγκεκριμένη εξέταση, θα πρέπει να παραγγέλλεται μόνο επί σημαντικής κλινική υποψίας.

## KORSAKOFF SYNDROME ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

**Πασιώτη Α., Καραμπλιάνης Α., Λιοζίδου Α, Σακαλίδου Ι., Καμινιώτη Α., Παπαδημητρίου Δ.**  
*Νευρολογική Κλινική Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center*

Πρόκειται για γυναίκα 46 ετών, η οποία εγκατέστησε αιφνιδίως διπλωπία, οφθαλμοπληγία, σύγχυση και αστάθεια βάδισης. Από το ιστορικό της προέκυψε πιθανή Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), κατάθλιψη και μέτρια χρήση αλκοόλ. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της παρουσίασε προοδευτικά γνωστικά ελλείμματα με προέχουσα τη μυθοπλασία. Ο έλεγχος βιταμίνης B1 ανέδειξε επίπεδα οριακά χαμηλά. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου παρουσίαζε απομυελινωτικού τύπου εστίες, χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση. Στο HEF κατεγράφησαν διάχυτες βραδυρρυθμίες και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν φυσιολογικό. Χορηγήθηκε βιταμίνη B1 με αποκατάσταση της οφθαλμοκινητικότητας εντός 48ώρου. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος ανέδειξε αποπροσανατολισμό σε χώρο και χρόνο, σοβαρό αμνησιακό σύνδρομο, φτωχή ροή



## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

του λόγου, διαταραγμένη προσοχή και ταχύτητα στις επιτελικές λειτουργίες. Παρουσίαζε επίσης έντονη αυτοβιογραφική μυθοπλασία με στοιχεία νοσογνωσίας. Τα παραπάνω συμπτώματα υποχώρησαν σε σημαντικό βαθμό με την ενδοφλέβια χορήγηση στεροειδών.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΠΣ μπορεί να παρουσιάσουν νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις στα πλαίσια της ΠΣ, με πιο συχνή την κατάθλιψη, ενώ συχνά αναφέρεται και η χρήση αλκοόλ. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η φλεγμονώδης διεργασία στον εγκέφαλο σε συνδυασμό με χρήση αλκοόλ και ήπια ανεπάρκεια βιταμίνης B1, δυνητικά μπορεί να πυροδοτήσει ένα Korsakoff-like γνωσιακό προφίλ, το οποίο μέχρι στιγμής είναι άτυπο στην κλασσική ΠΣ. Δεν έχουμε αρκετά στοιχεία για να αποδείξουμε ότι πρόκειται για μία γνωσιακή υποτροπή στα πλαίσια ΠΣ, αλλά πιστεύουμε ότι υπάρχει ολοένα και μεγαλύτερη ανάγκη ταυτοποίησης των γνωσιακών επεισοδίων για την ορθότερη αντιμετώπισή τους.

## ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

**Καραμήτσου Β, Κατσάνος Α, Κωσταδήμα Β, Κυρίτσης Α**

Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ:** Απομυελίνωση: Η απώλεια ή καταστροφή του μυελώδους ελύτρου που περιβάλλει το νευρικό κύτταρο κατά μήκος του άξονά του.

Η σταδιακή καταστροφή της μυελίνης οδηγεί σε μείωση της ταχύτητας αγωγής ή εξάλειψη των ηλεκτρικών διεγέρσεων-νευρικών σημάτων και επισύρει ειδική ή μη συμπτωματολογία.

**Combined Central and Peripheral Demyelination (CCPD):** Συνδυασμένη Κεντρική και Περιφερική απομυελίνωση, δηλ. σπάνια ταυτόχρονη προσβολή απομυελινωτικού τύπου σε ΚΝΣ & ΠΝΣ με τρόπο οξύ και θορυβώδη. Παρουσιάζουμε την περίπτωση νεαρής γυναίκας με CCPD.

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:** Νεαρή ασθενής προσήλθε με οξεία, προϊούσα, ανιούσα παράλυση, αρεφλεξία & παθολογία στις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες. Εισήχθη προς διερεύνηση και αναδείχθηκαν ευρήματα στο ΕΝΥ και στην MRI-Εγκεφάλου & Ν.Μ. Παρά τους επανειλημμένους ελέγχους, δεν προσδιορίστηκαν ειδικά αντισώματα και αντιμετωπίστηκε επί μακρόν με IVIG. Από τετραετίας, η νόσος περιορίστηκε στο ΚΝΣ, με επαναλαμβανόμενες υποτροπές τύπου πολλαπλής σκλήρυνσης.



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η απομυελινωτική νόσος μπορεί να προσβάλλει οξέως το Κεντρικό ή το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα, με τη μορφή της οξείας διάσπαρτης εγκεφαλομυελίτιδας, της οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευρίτιδας ή άλλων σχετιζόμενων διαταραχών. Σπάνια, η απομυελίνωση μπορεί να προσβάλλει ταυτόχρονα το ΚΝΣ και το ΠΝΣ με τρόπο που περιγράφεται σαν CCPD. Αυτή φαίνεται να ποικίλλει ως προς την πορεία, την έκβαση και την απάντηση στις θεραπείες.





# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ  
ΠΥΛΩΝΑΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Γεώργιος Γκέκας





# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΣΥΣΤΗΜΑ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

### ΣΥΣΤΗΜΑ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Για να είναι σε θέση ένα άτομο να στέκεται όρθιο και να κινείται στο χώρο χωρίς διαταραχές, να μπορεί δηλ. να ισορροπεί, ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει τους απαραίτητους μηχανισμούς, στους οποίους συγκαταλέγονται διάφορες πηγές πληροφόρησης και συγκεκριμένα εκείνες από το αιθουσαίο σύστημα, το οπτικό σύστημα και την ιδιοδεκτική αισθητικότητα. Οι διάφορες πληροφορίες από τα ανωτέρω συστήματα άγονται από τους αντίστοιχους εξειδικευμένους υποδοχείς προς το κέντρο, μέσω των κρανιακών και περιφερικών νευρών.

Παράλληλα προς τα εν λόγω συστήματα λειτουργεί και το κινητικό σύστημα, μέσω του οποίου άγονται κινητικές ώσεις προκειμένου να νευρώνονται οι μύς του σώματος και να επιτυγχάνονται οι συνθήκες ισορροπίας.

Επομένως, απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη ισορροπίας είναι η φυσιολογική λειτουργία και συνεργασία μιάς ολόκληρης σειράς σχηματισμών και συστημάτων του Νευρικού Συστήματος. Τέτοια συστήματα είναι:

**1. Το αιθουσαίο**

**2. Το οπτικό**

**3. Το αισθητικό - ιδιοδεκτικό και**

**4. Το κινητικό σύστημα**

**καθώς επίσης και η παρεγκεφαλίδα με τις διάφορες συνδέσεις της.**

Τα τρία πρώτα συστήματα είναι αισθητικά – αισθητηριακά και αποτελούν τις βάσεις, τις οδούς πληροφόρησης, οι οποίες μεταφέρουν προς το κέντρο πληροφορίες, οι οποίες συγκρίνονται και συμπληρώνονται μεταξύ τους. Εφ' όσον όλες οι κεντρομόλες πληροφορίες συμφωνούν (ταυτίζονται) με προηγούμενα βιώματα, τα οποία εξασφαλίζουν την ομαλή λειτουργία της ισορροπίας, τότε βιώνουμε αυτή την κατάσταση ως φυσιολογική. Αντιθέτως, εάν οι προσαγόμενες πληροφορίες δεν συμφωνούν μεταξύ τους και με τα προηγούμενα προσωπικά βιώματα, τότε, κατά κανόνα, εμφανίζεται διαταραχή της ισορροπίας με τελικό αποτέλεσμα αστάθεια και ίλιγγο.

Στην περίπτωση αυτή, το κινητικό σύστημα και διάφορες άλλες οδοί, αποστέλλουν προς την περιφέρεια φυγόκεντρες ώσεις, οι οποίες, κατά βάση, παρεμβαίνουν στον μυϊκό τόνο με τέτοιο τρόπο ώστε επιπελούνται οι κατάλληλες κινήσεις και οι όποιες διορθωτικές παρεμβάσεις, προκειμένου να επιτευχθεί ή να διατηρηθεί η ισορροπία και, επομένως, η ορθία στάση του σώματος, χωρίς αποκλίσεις.

Είναι αυτονόητο πόσο πολύ μεγάλη σημασία έχει η καλή κατάσταση και συνεργασία μεταξύ των τεσσάρων αυτών συστημάτων, δεδομένου ότι σε περίπτωση έκπτωσης ενός ή περισσοτέρων από αυτά τα συστήματα, προκύπτει αστάθεια. Ωστόσο, η ομαλή αυτή συνεργασία δεν είναι δυνατή χωρίς την φυσιολογική λειτουργία της παρεγκεφαλίδος και του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.



## ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

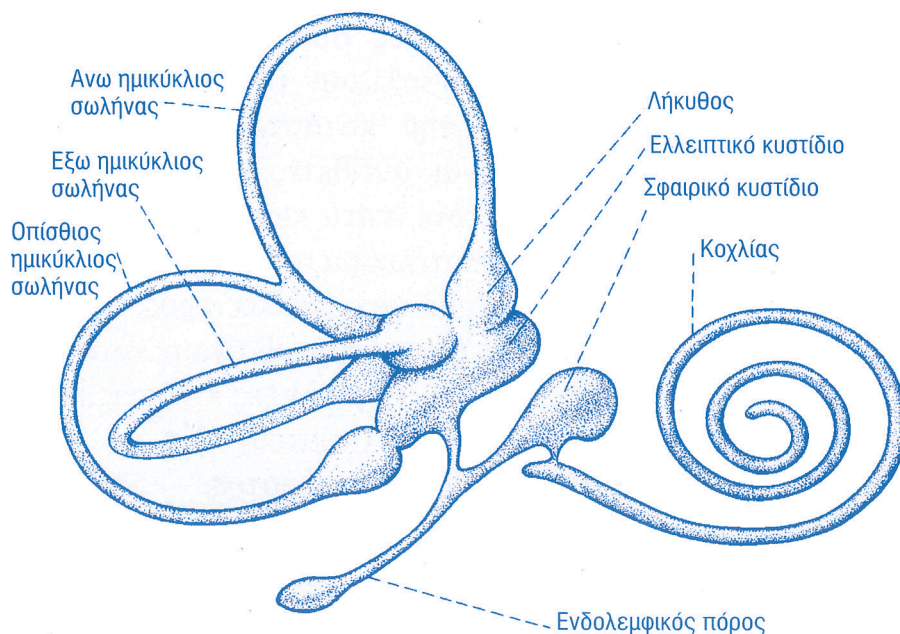
### ΥΜΕΝΩΔΗΣ ΛΑΒΥΡΙΝΘΟΣ

Ο υμενώδης λαβύρινθος αδρά έχει την μορφολογία του οστείνου λαβυρίνθου, εντός του οποίου εγκλείεται, είναι όμως σημαντικά μικρότερος του.

Ο υμενώδης λαβύρινθος χωρίζεται από τον οστεΐνο μέσω ενός στενού, ενδιάμεσου χώρου, ο οποίος ονομάζεται περιλεμφικός χώρος και πληρούται από ένα διαυγές υγρό, την έξω λέμφο ή περίλεμφο, η οποία αποτελεί διήθημα του πλάσματος ή παράγωγο του ΕΝΥ και, ως προς την σύσταση, ομοιάζει με το εξωκυττάριο υγρό. Ο ίδιος δε ο υμενώδης λαβύρινθος είναι ένα κλειστό σύστημα σωλήνων και καναλιών, με λεπτά τοιχώματα, που επικοινωνούν μεταξύ τους (ενδολεμφικός χώρος) και πληρούται από την έσω λέμφο ή ενδολέμφο, η οποία εμφανίζει υψηλή περιεκτικότητα σε ιόντα  $K^+$  και χαμηλή σε ιόντα  $Na^+$ , ως προς την σύσταση δε ομοιάζει με το ενδοκυττάριο υγρό. Ο περιλεμφικός χώρος επικοινωνεί με τούς λεμφώδεις χώρους των μηνίγγων.

Ο υμενώδης λαβύρινθος, όπως και ο οστεΐνος, εμφανίζει τρεις μοίρες: α) την πρόσθια - κοχλιακή μοίρα, η οποία αποτελείται από τον κοχλιακό πόρο, ο οποίος συνδέεται με το σφαιρικό κυστίδιο β) την μέση - αιθουσαία μοίρα, η οποία αποτελείται από το σφαιρικό και το ελ-

### Υμενώδης Λαβύρινθος





### ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

λειπτικό κυστίδιο, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με τον ενδολεμφικό πόρο. Το σφαιρικό κυστίδιο είναι μικρότερο από το ελλειπτικό, το οποίο έχει σωληνοειδές σχήμα και συνεχεται με τούς τρεις ημικύκλιους σωλήνες και γ) την οπίσθια - ημικύκλια μοίρα, η οποία αποτελείται από τους τρεις ημικύκλιους σωλήνες, οι οποίοι ευρίσκονται σε διαφορετικά επίπεδα. Ο πρόσθιος ημικύκλιος σωλήνας είναι κάθετος, ο οπίσθιος παράλληλος και ο έξω οριζόντιος, ως προς τον άξονα του λιθοειδούς οστού. Κάθε ημικύκλιος σωλήνας παρουσιάζει στην άκρη του μια διέυρυνση, την λήκυθο, μέσα στην οποία ευρίσκεται σαν υποδοχέας, η ακουστική ακρολοφία.

Το σφαιρικό και το ελλειπτικό κυστίδιο, καθώς και οι λήκυθοι των ημικυκλίων σωλήνων, περιέχουν εξειδικευμένους μηχανοϋποδοχείς, τα υποδεκτικά όργανα, τα οποία χρησιμεύουν στη διατήρηση της ισορροπίας.

Υποδεκτικά όργανα του μέν σφαιρικού και του ελλειπτικού κυστιδίου είναι η στατική ή ακουστική κηλίδα εκάστου κυστιδίου, των δε ημικυκλίων σωλήνων οι ακουστικές ακρολοφίες. Η στατική κηλίδα του ελλειπτικού κυστιδίου ευρίσκεται στο έδαφος του, παράλληλα προς την βάση του κρανίου, η δε στατική κηλίδα του σφαιρικού κυστιδίου ευρίσκεται κατακόρυφα στο έσω τοίχωμα του κυστιδίου.

Η στατική ή ακουστική κηλίδα τόσο του σφαιρικού, όσο και του ελλειπτικού κυστιδίου, διεγείρεται με την μεταβολή της θέσεως της κεφαλής και του σώματος στον χώρο, καθώς επίσης σε γραμμική επιτάχυνση, με την βαρύτητα και την φυγόκεντρο δύναμη. Οι ακουστικές ακρολοφίες των ημικυκλίων σωλήνων διεγείρονται με την κίνηση στο χώρο, καθώς και όταν υπάρχει μεταβολή στην κατεύθυνση και την ταχύτητα της κίνησης. Επηρεάζονται ειδικά από την περιστροφική κίνηση της κεφαλής και την περιστροφική επιτάχυνση.

Το επιθήλιο, τόσο των ακουστικών ακρολοφιών των ημικυκλίων σωλήνων, όσο και των στατικών ή ακουστικών κηλίδων του σφαιρικού και του ελλειπτικού κυστιδίου, ονομάζεται αισθητικό επιθήλιο και αποτελείται από τριχωτά και ερειστικά ή στηρικτικά κύτταρα.

#### 1. Τριχωτά κύτταρα

Τα τριχωτά κύτταρα των στατικών κηλίδων ευρίσκονται απλωμένα σε μια πηκτωματώδη μεμβράνη, η οποία περιέχει τους ωτολίθους, περιβάλλονται δε από ερειστικά ή στηρικτικά κύτταρα. Στα τριχωτά κύτταρα απολήγουν οι ίνες του αιθουσαίου νεύρου.

Υπάρχουν δύο τύποι τριχωτών κυττάρων. Τα τριχωτά κύτταρα τύπου I, τα οποία είναι περισσότερο ευαίσθητα και στη συναπτική επαφή κάθε ένα από αυτά περιβάλλεται από μια προσαγωγό, τελική ίνα του αιθουσαίου νεύρου, υπό μορφή ποτηρίου. Τα λιγότερο ευαίσθητα τύπου II τριχωτά κύτταρα, παρουσιάζουν στην κορυφή τους, κατά τις νευρικές συνάψεις, απλά και μόνον μικρά συναπτικά κυστίδια, τα τελικά κομβία, υπό μορφή κάλυκος. Απαγωγές ίνες σχηματίζουν με τα τριχωτά κύτταρα ή με τις προσαγωγές τελικές απολήξεις, τυπικές χημικές συνάψεις, οι οποίες αυξάνουν την συχνότητα εκφόρτισης προσαγωγών ινών και επηρεάζουν την αντίδραση τους σε μηχανικά ερεθίσματα.



## ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα τριχωτά κύτταρα αμφοτέρων των τύπων φέρουν στο κορυφαίο τους άκρο, μια απόφυση, υπό μορφή δεματίου, η οποία αποτελείται από 40 έως 50 περίπου λεπτές ακίνητες, αισθητήριες τρίχες, η βάση των οποίων είναι στερεωμένη (εμφυτευμένη) σε μια άκαμπτη μεμβράνη, το κράσπεδο, το δε σύνολο τους αποτελεί την λεγόμενη ακουστική τρίχα. Πλήν των ακίνητων αυτών τριχών, υπάρχει και ένας αριθμός βραχύτερων κινητικών βλεφαρίδων, οι οποίες εξορμούνται από ένα βασικό σωματίο και οι οποίες, στη δομή τους, ομοιάζουν με κροσσωτές τριχούλες. Οι αισθητήριες αυτές τρίχες, στο ελεύθερο τους άκρο, συνδέονται μεταξύ τους.

Οι αισθητήριες τρίχες των τριχωτών κυττάρων στις στατικές κηλίδες είναι ξαπλωμένες (εμβυθισμένες) στην περιέχουσα ωτολίθους πηκτωματώδη μεμβράνη.

Οι ωτόλιθοι ή ωτοκοκκία ευρίσκονται υπεράνω των τριχών των ακουστικών κηλίδων. Είναι μικρά, κρυσταλλικά σωματίδια ασβεστίου, τα οποία ευρίσκονται εντός πηκτωματώδους ουσίας, η οποία περιβάλλει το αισθητικό επιθήλιο των ακουστικών κηλίδων και ονομάζεται ωτολιθοφόρος υμένας.

Η φυσιολογική λειτουργία των ωτολίθων συνίσταται στο γεγονός, ότι αυτοί αφ' ενός μεν πιέζουν με το βάρος τους τις υποκειμένες αισθητικές τρίχες της ακουστικής κηλίδος του ελλειπτικού κυστιδίου, η οποία έχει οριζόντιο κατεύθυνση, αφ' ετέρου δε, ταυτόχρονα, έλκουν τις αισθητικές τρίχες της ακουστικής κηλίδος του σφαιρικού κυστιδίου, η οποία έχει κάθετο κατεύθυνση και, με τον τρόπο αυτόν, διεγείρουν τις απολήξεις του αιθουσαίου νεύρου, οι οποίες ευρίσκονται γύρω από τα τριχωτά κύτταρα, και έτσι δημιουργείται στο άτομο το αίσθημα της κανονικής θέσεως της κεφαλής, σε σχέση με το υπόλοιπο σώμα.

Επειδή οι ωτόλιθοι ή ωτοκοκκία εμφανίζουν μεγαλύτερη πυκνότητα απ' ό,τι το περιβάλλον υγρό, σε γραμμική επιτάχυνση η μεμβράνη των ωτολίθων τίθεται σε κίνηση π.χ. όταν ταλαντεύεται η κηλίδα του ελλειπτικού κυστιδίου, οπότε η μεμβράνη των ωτολίθων, κάτω από την επίδραση της βαρύτητας, διολισθαίνει προς τα κάτω με τέτοιο τρόπο, ώστε να κάμπτονται οι αισθητήριες τρίχες. Ετσι, όταν μεταβάλλεται η θέση της κεφαλής, τότε λόγω της βαρύτητας, η οποία ασκείται πάντοτε κατά τον κατακόρυφο άξονα, επέρχεται μεταβολή και τώρα πλέον είναι άλλες οι τρίχες που πιέζονται και άλλες εκείνες που έλκονται. Με τον τρόπο αυτόν δημιουργείται το αίσθημα της μεταβολής της θέσεως της κεφαλής, το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα να προκαλούνται αντίρροποι, αντανakλαστικές κινήσεις, οι οποίες επαναφέρουν την κεφαλή στην κανονική της θέση.

Η θέση των ωτολίθων σχετικά με τα τριχωτά κύτταρα, ποικίλλει, κάτω από την επίδραση της βαρύτητας. Οι ωτόλιθοι του ελλειπτικού κυστιδίου λειτουργούν συνεργικά, ενώ οι ωτόλιθοι του σφαιρικού κυστιδίου λειτουργούν κατά τρόπο αντίθετο. Ο μηχανισμός των ωτολίθων μεταφέρει πληροφορίες, οι οποίες σχετίζονται με την θέση της κεφαλής και του σώματος στον χώρο, με την κίνηση σε γραμμικό επίπεδο, αλλά και κινήσεις σύμφωνα ή αντίθετα με την βαρύτητα. Επίσης, ασκεί τονική επίδραση στους μύς του σώματος, ενισχύει τον μυϊκό τόνο και



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

προκαλεί συσπάσεις των μυών, οι οποίες είναι αναγκαίες για την διατήρηση της ισορροπίας. Το ελλειπτικό και σφαιρικό κυστίδιο αποτελούν τον λεγόμενο **στατικό λαβύρινθο**.

Ο μηχανισμός των ωτολίθων, μέσω των κατιουσών αιθουσονωτιαίων οδών, είναι σημαντικός στη ρύθμιση του μυϊκού τόνου και, επομένως, είναι απαραίτητος στα αντανάκλαστικά, τα οποία είναι υπεύθυνα (εξυπηρετούν) την σωστή στάση του σώματος, αλλά και την επαναφορά του σώματος στη σωστή θέση (θέση ισορροπίας) όταν αυτή διαταράσσεται.

Οι αισθητικές τρίχες της ακουστικής ακρολοφίας εισχωρούν, ομοίως, σε μια πηκτωματώδη μάζα, η οποία φθάνει ψηλότερα, δεν περιέχει ωτολίθους και ονομάζεται κυπέλιο. Οι αισθητικές τρίχες των ακρολοφιών διεγείρονται από την κίνηση της έσω λέμφου μέσα στους ημικύκλιους σωλήνες. Πρόκειται για κινητικούς υποδοχείς. Οι ημικύκλιοι σωλήνες αποτελούν τον λεγόμενο **κινητικό λαβύρινθο**.

Τα τελικά κυπέλια είναι ζελατινώδη σώματα, τα οποία ευρίσκονται υπεράνω των ακουστικών ακρολοφιών και εμφανίζουν λεπτότατα σωληνάκια, τα οποία πληρούνται από έσω λέμφο, εντός των οποίων εισχωρούν οι ακουστικές τρίχες. Το ειδικό βάρος των τελικών κυπελίων ισούται με το αντίστοιχο της έσω λέμφου και για αυτό δεν επηρεάζει με το βάρος του τις υποκείμενες τρίχες. Ωστόσο, η ελαχίστη κίνηση της λέμφου, ως προς την ακουστική ακρολοφία ή και αντίστροφως, προκαλεί κίνηση, η οποία επιφέρει κάμψη του τελικού κυπελίου και, επομένως, διέγερση των τριχωτών κυττάρων.

Επί περιστροφικής κινήσεως της κεφαλής, επέρχεται κάμψη του τελικού κυπελίου του αντίστοιχου ημικύκλιου σωλήνα, η οποία προκαλεί διέγερση των ακουστικών τριχών και, τοιούτοτρόπως, προκαλείται το αίσθημα της περιστροφής και ταυτόχρονα αντανάκλαστικές κινήσεις των οφθαλμών, καθώς και αντίρροποι, αντανάκλαστικές κινήσεις, προς διατήρηση της ισορροπίας του σώματος.

Οι υποδοχείς του αισθητικού επιθηλίου διεγείρονται με την κίνηση της ενδολέμφου. Το αισθητικό επιθήλιο του προσθίου και οπισθίου ημικύκλιου σωλήνα (κάθετοι ημικύκλιοι σωλήνες) υφίσταται πόλωση έτσι, ώστε η μετακίνηση της ενδολέμφου με κατεύθυνση απομάκρυνσης από το ελλειπτικό κυστίδιο είναι διεγερτική, ενώ στους οριζόντιους ημικύκλιους σωλήνες συμβαίνει το αντίθετο.

## 2. Ερειστικά κύτταρα

Οι πυρήνες τους ευρίσκονται πλησίον της βάσεως του αισθητικού επιθηλίου και έχουν ακανόνιστο περιγράμμα. Η λειτουργία τους συνίσταται στον μεταβολισμό της ενδολέμφου και στη θρέψη των τριχωτών κυττάρων.

Επειδή ο αριστερός και ο δεξιός λαβύρινθος ευρίσκονται σε πλήρη αρμονία μεταξύ τους, οι πληροφορίες σχετικά με τη θέση στον χώρο, οι οποίες φεύγουν και από τους δύο, στο υγιές άτομο, είναι ταυτόσημες. Εάν όμως η λειτουργία του ενός λαβυρίνθου μειωθεί, λόγω κάποιας



## ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

πάθησης ή διαταραχής, τότε οι αισθησιακές πληροφορίες δεν συμφωνούν πλέον μεταξύ τους (δεν ταυτίζονται) και προκύπτει ανισορροπία μεταξύ των δύο αισθησιακών συστημάτων. Επακόλουθο είναι να εμφανισθούν διαταραχές της ισορροπίας και αίσθημα ιλιγγίου, καθώς και νυσταγμός.

Ενώ ο στατικός λαβύρινθος (ελλειπτικό και σφαιρικό κυστίδιο) φροντίζει για την κατάλληλη κατανομή του τόνου των μυών στο σώμα, ώστε να αντιρροπούν την βαρύτητα και να εξασφαλίζουν την ορθία στάση του σώματος, ο κινητικός λαβύρινθος (ημικύκλιοι σωλήνες) έχει, πιθανόν, σαν αποστολή να επηρεάζει τις θέσεις των οφθαλμών με τέτοιο τρόπο, ώστε να διατηρείται ο οπτικός προσανατολισμός στον χώρο, ακόμη και κατά την διάρκεια των κινήσεων της κεφαλής.

Εδώ συνεργούν φυσικά και άλλα συστήματα, ώστε σε περίπτωση έκπτωσης του λαβυρίνθου, αλλά με ακέραια τα οπτικά και ιδιοδεκτικά συστήματα, να μπορεί ακόμη κανείς να κινείται, σε κάποιο βαθμό, ελεύθερα. Εν τούτοις, στο σκοτάδι ή στο ανώμαλο έδαφος, οπότε απουσιάζουν ή μειώνονται οι πληροφορίες από τα ανωτέρω δύο συστήματα, προκύπτει δυσκολία στην ελεύθερη και απρόσκοπτη κίνηση.

Σε ετερόπλευρη έκπτωση της αισθησιακής συσκευής, η ασυμμετρία της τονικής αιθουσονωπιαίας δραστηριότητας (δηλ. η διαφορά των νευρικών αισθησιακών ώσεων, οι οποίες προέρχονται από τις δύο πλευρές), οδηγεί σε αστάθεια στάσεως και βαδίσεως. Εφ' όσον η έκπτωση είναι οξεία, η αστάθεια αντιρροπείται γρήγορα και, συνήθως, διαρκεί λιγότερο από μια εβδομάδα. Κατά κανόνα, μετά παρέλευση μερικών εβδομάδων, επέρχεται πλήρης λειτουργική αντιστάθμιση και έτσι ο ασθενής, ακόμη και σε ιδιαίτερες θέσεις, δεν εμφανίζει καθόλου ή εμφανίζει μικρή μόνον δυσκολία.

Αντιθέτως, ασθενείς με βραδέως εξελισσόμενη, ετερόπλευρη, αισθησαία έκπτωση δυνατόν να μην παρουσιάσουν αυτή την ανισορροπία και, επομένως, να μην παρουσιάσουν αστάθεια στάσεως και βαδίσεως.

Σε αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, πλήρη έκπτωση της αισθησιακής συσκευής (κατά κανόνα περιφερικά ή στο νεύρο) εμφανίζεται μια περισσότερο έντονη και συνεχής αστάθεια. Στην προκειμένη περίπτωση παραμένουν προς έλεγχο της ισορροπίας μόνον οι ιδιοδεκτικές και οπτικές πληροφορίες.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερος εκείνους, οι οποίοι εμφανίζουν και άλλα αισθητικά ελλείμματα, όπως π.χ. περιφερική νευροπάθεια, αποτέλεσμα της οποίας είναι να υπάρχει διαταραχή της ιδιοδεκτικής αισθητικότητας ή μειωμένη όραση, η προκαλούμενη, συνεπεία της αμφοτερόπλευρης συμμετρικής αισθησιακής απώλειας, έντονη και συνεχής αστάθεια, δυνατόν να οδηγήσει τον ασθενή σε σημαντικού βαθμού αναπηρία.

Η αστάθεια, η οποία προκύπτει σε απώλεια της αιθουσονωπιαίας ή ιδιοδεκτικής λειτουργίας, τυπικά, είναι χειρότερη σε συνθήκες μειωμένου φωτισμού ή στο σκοτάδι, διότι ο ασθενής είναι λιγότερο ικανός να χρησιμοποιήσει την όραση, ώστε να αντιρροπήσει τα αναφερθέντα ελλείμματα.





# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

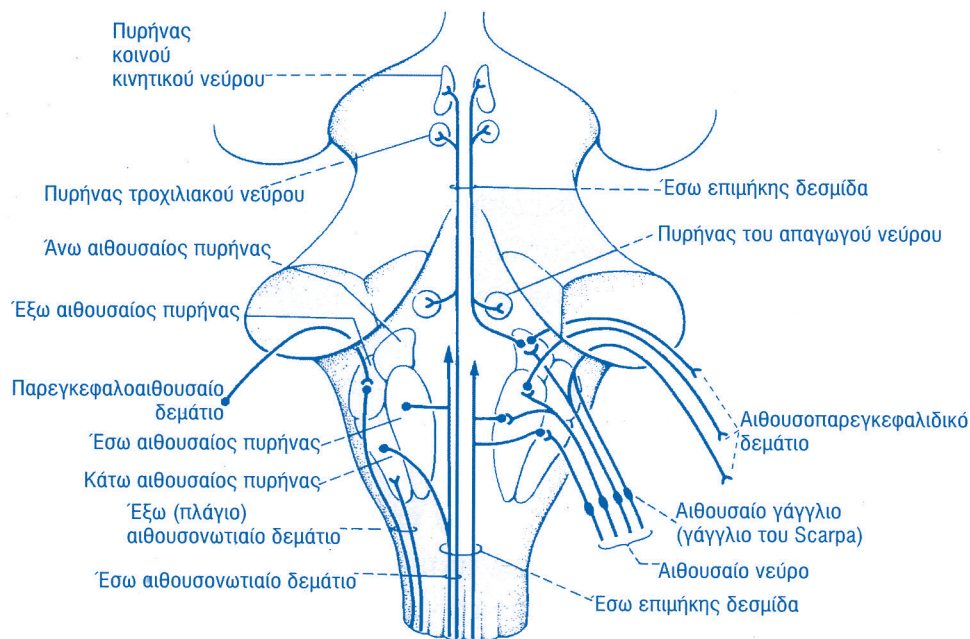
## ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### ΑΙΘΟΥΣΑΙΑ ΟΔΟΣ

Η αιθουσαία οδός μεταφέρει προς το Κ.Ν.Σ. ιδιοδεκτικές ώσεις από την αιθουσαία και ημικύκλιο μοίρα του υμενώδους λαβυρίνθου και, με τον τρόπο αυτόν, εξυπηρετεί την διατήρηση της ισορροπίας.

Ως υποδεκτικά όργανα της αιθουσαίας οδού χρησιμεύουν οι ακουστικές ακρολοφίες των τριών ημικυκλίων σωλήνων και οι ακουστικές κηλίδες του σφαιρικού και του ελλειπτικού κυστιδίου. Ακολουθώντας, οι νευρικές ώσεις μεταβιβάζονται κεντρομόλα, με τον πρώτο και δεύτερο αισθητικό νευρώνα.

Τον πρώτο αισθητικό νευρώνα σχηματίζουν τα δίπολα κύτταρα του αιθουσαίου γαγγλίου (γάγγλιο του Scarpa), το οποίο ευρίσκεται μέσα στον έσω ακουστικό πόρο. Οι περιφερικές αποφυάδες των κυττάρων αυτών συνδέονται με τους υποδοχείς του αιθουσαίου οργάνου και συγκεκριμένα τους υποδοχείς του λαβυρίνθου, οι οποίοι ευρίσκονται στο αισθητικό επιθήλιο των στατικών ή ακουστικών κηλίδων των κυστιδίων και των ακρολοφιών των ημικυκλίων σωλήνων, ενώ οι κεντρικές αποφυάδες σχηματίζουν το αιθουσαίο νεύρο, το οποίο μαζί με το κοχλιακό νεύρο, φέρεται στο στέλεχος του εγκεφάλου, δια μέσου του έσω ακουστικού πόρου και της γεφυροπαρεγκεφαλιδικής γωνίας, στο σημείο μετάπτωσης μεταξύ γέφυρας και προμήκους στο έδαφος της 4ης κοιλίας. Στο σημείο αυτό το αιθουσαίο νεύρο αποσχίζεται σε δύο





## ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

κλάδους, έναν ανιόντα και έναν καπόντα. Ο ανιών κλάδος σχηματίζει το αιθουσοπαρεγκεφαλίδικο δεμάτιο, το οποίο, μέσω του κάτω σκέλους της παρεγκεφαλίδος, καταλήγει στην αρχιπαρεγκεφαλίδα. Ένα μικρό μέρος του ανιόντος κλάδου κάνει σύναψη στον άνω αιθουσαίο πυρήνα. Ο κατιών κλάδος καταλήγει στους αιθουσαίους πυρήνες, (έσω, έξω και κάτω) από τα κύτταρα των οποίων αρχίζει ο δεύτερος αισθητικός νευρώνας.

Ο δεύτερος αισθητικός νευρώνας αρχίζει από τα κύτταρα των αιθουσαίων πυρήνων και περιέχει αφ' ενός μὲν ανιούσες ίνες, οι οποίες, δια της έσω επιμήκους δεσμίδος, φέρονται στους ομόπλευρους και ετερόπλευρους πυρήνες των οφθαλμοκινητικών νεύρων III, IV και VI, αφ' ετέρου δε κατιούσες ίνες, οι οποίες φέρονται στην κινητική περιοχή του νωτιαίου μυελού, τόσο δια της έσω επιμήκους δεσμίδος, όσο και δια του σύστοιχου έξω αιθουσονωτιαίου δεματίου.

Οι ώσεις, οι οποίες ξεκινούν από τους υποδοχείς του λαβυρίνθου, αποτελούν, επίσης, το κεντρομόλο σκέλος αντανάκλαστικών τόξων, τα οποία συντονίζουν με τέτοιο τρόπο τους οφθαλμούς και τους μύς του αυχένα και του σώματος, ώστε να διατηρείται η ισορροπία σε κάθε θέση και κίνηση της κεφαλής.

Η πλειονότητα των αισθητικών ινών καταλήγουν στους τέσσερις αιθουσαίους πυρήνες και μόνο μερικές από αυτές εισέρχονται, χωρίς σύναψη, στην παρεγκεφαλίδα.

Στους αιθουσαίους πυρήνες ανήκουν τέσσερις μεγάλες ομάδες νευρώνων, οι οποίες ε βρίσκονται στο οπισθοπλάγιο τμήμα της γέφυρας και του προμήκους.

Το σύμπλεγμα των αιθουσαίων πυρήνων αποτελείται από : 1. Τον άνω αιθουσαίο πυρήνα (Bechterew) 2. Τον έξω αιθουσαίο πυρήνα (Deiters) 3. Τον έσω αιθουσαίο πυρήνα (Schwalbe) και 4. Τον κάτω αιθουσαίο πυρήνα (Roller). Οι τρεις από τους πυρήνες αυτούς, ήτοι ο έσω, ο έξω και ο κάτω περιέχουν τις σημαντικότερες κεντρικές απολήξεις των προσαγωγών αιθουσαίων ινών, οι οποίες προέρχονται από τους σχηματισμούς της ισορροπίας στον λαβύρινθο (ελλειπτικό και σφαιρικό κυστίδιο). Επίσης, προσαγωγές αιθουσαίες ίνες, οι οποίες προέρχονται από τους ημικύκλιους σωλήνες, καταλήγουν, κατά ένα μεγάλο μέρος, στον άνω, έσω και έξω πυρήνα, εν μέρει όμως και στο αιθουσαίο τμήμα της παρεγκεφαλίδος. Εκτός όμως από αυτές τις προσαγωγές αιθουσαίες ίνες, οι αιθουσαίοι πυρήνες λαμβάνουν επίσης ώσεις από το νωτιαίο μυελό, την παρεγκεφαλίδα, τον δικτυωτό σχηματισμό, καθώς και από ανώτερα κέντρα. Στις οδούς, οι οποίες ξεκινούν από τους αιθουσαίους πυρήνες, ανήκουν οι οδοί προς τον νωτιαίο μυελό, προς τους πυρήνες οφθαλμοκινητικών μυών, προς την παρεγκεφαλίδα και προς τον δικτυωτό σχηματισμό. Επίσης, ώσεις από τους αιθουσαίους πυρήνες φθάνουν στον θάλαμο, τα άνω διδύμια και σε άλλα ανώτερα κέντρα. Ωστόσο, δεν είναι ακριβώς γνωστό, μέσω ποιών οδών άγονται οι νευρικές αυτές ώσεις.

Οι αιθουσαίοι πυρήνες δέχονται διεγέρσεις από τον λαβύρινθο δια του αιθουσαίου νεύρου, τις οποίες ακολούθως μεταβιβάζουν εις : α) τα πρόσθια κέρατα, κινητικά κύτταρα, του νωτιαίου μυελού δια της έσω επιμήκους δεσμίδος και του αιθουσονωτιαίου δεματίου, και με τις οποίες



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2018

## ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

επιτυγχάνονται αντανakλαστικές κινήσεις των μυών προς διατήρηση της ισορροπίας του σώματος β) τους πυρήνες των οφθαλμοκινητικών νευρών, δια της έσω επιμήκου δεσμίδος, με τις οποίες επιτυγχάνονται αντανakλαστικές κινήσεις των οφθαλμών, σε περίπτωση μεταβολής της θέσεως της κεφαλής και γ) την παρεγκεφαλίδα, δια του αιθουσο-παρεγκεφαλιδικού δεματίου, με τις οποίες η παρεγκεφαλίδα επεμβαίνει ρυθμιστικά για την διατήρηση της ισορροπίας του σώματος.

### ΑΙΘΟΥΣΟΝΩΤΙΑΙΑ ΟΔΟΣ

Οι οδοί, μέσω των οποίων οι αιθουσαίοι νευρώνες επικοινωνούν με το νωτιαίο μυελό, είναι η έσω και έξω αιθουσονωτιαία οδός. Αμφότερες ευρίσκονται στην προσθία και προσθιοπλαγία δέσμη του νωτιαίου μυελού και επηρεάζουν, κυρίως, την συσκευή, η οποία ελέγχει (ρυθμίζει) την κινητικότητα των κεντρικών μυών. Ως εκ τούτου, οι οδοί αυτές είναι αποφασιστικής σημασίας για την διατήρηση της ισορροπίας.

Το **έξω αιθουσονωτιαίο δεμάτιο**, ξεκινάει από τον έξω αιθουσαίο πυρήνα και, εν συνεχεία, κατεβαίνει ομόπλευρα μέσα στην προσθία δέσμη του νωτιαίου μυελού, προς τους γ - και α - κινητικούς νευρώνες, στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, μέχρι κάτω στην ιερά μοίρα. Η κύρια δράση της έξω αιθουσονωτιαίας οδού, συνίσταται στο γεγονός ότι οδηγεί σε μια συνεχή σύσπαση των εκτεινόντων μυών, οι οποίοι δρουν αντίθετα στην βαρύτητα, αλλά και στην ταυτόχρονη χάλαση των καμπτήρων μυών. Με τον τρόπο αυτόν διατηρείται σε ολόκληρο το σώμα ο κατάλληλος μυϊκός τόνος, ο οποίος είναι απαραίτητος για την διατήρηση της ισορροπίας. Για την έκταση του αυχένα, του κορμού και, εν μέρει, των κάτω άκρων, η σύσπαση επιτυγχάνεται, μεταξύ άλλων, μέσω άμεσου μονοσυναπτικού ερεθισμού των κινητικών νευρώνων.

Η διέγερση των υπολοίπων εκτεινόντων μυών των άκρων και η αναστολή των καμπτήρων μυών επιτυγχάνεται μέσω οδών, οι οποίες κάνουν σύναψη στους ενδιάμεσους νευρώνες του νωτιαίου μυελού.

Το **έσω αιθουσονωτιαίο δεμάτιο**, αντιθέτως, διατρέχει μόνον μέχρι το ύψος των θωρακικών μυελοτομιών. Η οδός αυτή περιέχει ίνες αφ' ενός μόνον από τον έσω αιθουσαίο πυρήνα, οι οποίες δρουν ανασταλτικά στους κινητικούς νευρώνες στους μύς του αυχένα και του κορμού, χωρίς σύναψη, αφ' ετέρου δε περιέχει ίνες από τον έσω, έξω και κάτω αιθουσαίο πυρήνα, οι οποίες δρουν διεγερτικά στους κινητικούς νευρώνες στον αυχένα και στην ράχη, ενδεχομένως, και σε άλλους νευρώνες.

Στον αυχενικό μυελό οι ίνες αυτές προχωρούν προς τα κάτω, μέσα στην προσθία δέσμη, δίπλα στην προσθία μέση αύλακα, ως επιχείλιο δεμάτιο, και εξαπλούνται στο ανώτερο τμήμα του θωρακικού μυελού. Οι ίνες επηρεάζουν τον τόνο των αυχενικών μυών, ανάλογα με τις διάφορες θέσεις της κεφαλής και, πιθανόν, αποτελούν μέρος αντανakλαστικών, τα οποία φροντίζουν για την διατήρηση της ισορροπίας, με κατάλληλες κινήσεις των άνω άκρων.



## ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Επίσης, ίνες από τον έσω αιθουσαίο πυρήνα φέρονται στην έσω επιμήκη δεσμίδα και των δύο πλευρών.

Τα δύο αιθουσονωτιαία δεμάτια συμμετέχουν ουσιαστικά στα αιθουσαία αντανακλαστικά τόξα, μέσω των οποίων επιτυγχάνονται οι κινήσεις της κεφαλής στον χώρο. Από αυτή την άποψη, ιδιαίτερας σημασίας είναι η δράση των αυχενικών μυών στην διατήρηση της ισορροπίας, μέσω σταθεροποίησης της θέσης της κεφαλής.

Πέρα από τα δύο αιθουσονωτιαία δεμάτια, μέσω των οποίων οι αιθουσαίοι πυρήνες συνδέονται με τον νωτιαίο μυελό, υπάρχουν συνδέσεις των αιθουσαίων πυρήνων και με άλλους σχηματισμούς.

Ετσι, όλοι οι αιθουσαίοι πυρήνες δυνατόν να στέλνουν ίνες στην έσω επιμήκη δεσμίδα, αν και η πλειονότητα των ανιουσών ινών ξεκινά από τον άνω και έσω αιθουσαίο πυρήνα. Με τον τρόπο αυτόν οι αιθουσαίοι πυρήνες συνδέονται, μέσω της έσω επιμήκου δεσμίδος, με τους πυρήνες των οφθαλμοκινητικών νευρών, ήτοι του κοινού κινητικού, του τροχιακού και του απαγωγού νευρού, καθώς και με τους πυρήνες του παραπληρωματικού νευρού και των ανώτερων αυχενικών νευρών. Οι συνδέσεις δε αυτές είναι σημαντικές στην ρύθμιση των κινήσεων των οφθαλμών, της κεφαλής και του αυχένα, σε απάντηση ερεθισμάτων από τους ημικύκλιους σωλήνες.

Μέσω της έσω επιμήκου δεσμίδος και των συνδέσεων της με τους οφθαλμικούς και αυχενικούς μύς, η αιθουσαία συσκευή είναι απαραίτητη στα οφθαλμικά αντανακλαστικά και την προσήλωση, καθώς και στις συζυγείς κινήσεις της κεφαλής και των οφθαλμών, τα οποία καθιστούν ικανό το άτομο να διατηρεί το βλέμμα του σε στάσιμα αντικείμενα, ενώ κινείται η κεφαλή και το σώμα του.

Η έσω επιμήκης δεσμίδα είναι ένας σχηματισμός, ο οποίος πορεύεται και στις δύο πλευρές, δίπλα στη μέση γραμμή, εκτείνεται δε από τον μεσεγκέφαλο μέχρι το κάτω μέρος της αυχενικής μοίρας του νωτιαίου μυελού και συνδέει μεταξύ τους τους επιμέρους πυρήνες των οφθαλμικών μυών.

Μέσω της έσω επιμήκου δεσμίδος επιτυγχάνεται πολύ στενή διασύνδεση όλων των πυρήνων των οφθαλμοκινητικών μυών, με αποτέλεσμα να υπάρχει ακριβής συνεργασία των μυών αυτών, κατά τις κινήσεις των οφθαλμών προς διάφορες κατευθύνσεις. Επι πλέον, μέσα στην έσω επιμήκη δεσμίδα συρρέουν νευρικές ώσεις από την αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού, από τους αιθουσαίους πυρήνες, από τον δικτυωτό σχηματισμό, όπου περιέχονται τα γεφυρικά και μεσεγκεφαλικά “κέντρα του βλέμματος”, καθώς επίσης από τον φλοιό του εγκεφάλου και τα βασικά γάγγλια.

Ένα άλλο σημαντικό όργανο, με το οποίο επικοινωνούν οι αιθουσαίοι πυρήνες, είναι η παρεγκεφαλίδα.

Οι αιθουσαίοι πυρήνες, μαζί με την κροκυδοοζώδη μοίρα της παρεγκεφαλίδος, σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα, το οποίο έχει μεγάλη σημασία για την διατήρηση της ισορροπίας και του τόνου των μυών του σώματος. Στο σύμπλεγμα αυτό προστίθενται και άλλα συστήματα, τα οποία χρησιμεύουν στην διατήρηση της ισορροπίας, όπως τα νωτιοπαρεγκεφαλικά και τα εγκεφαλοπαρεγκεφαλικά συστήματα.



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

## 2018

### ΑΙΘΟΥΣΑΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Μερικές ίνες του αιθουσαίου νεύρου μεταφέρουν ώσεις κατ' ευθείαν στον κροκυδοζώδη λοβό της παρεγκεφαλίδος, από όπου φυγόκεντρες ώσεις μεταβαίνουν και πάλι στους αιθουσαίους πυρήνες και το αιθουσαίο νεύρο, για να φθάσουν τελικά στα τριχωτά κύτταρα του λαβυρίνθου, όπου εξασκούν μια ρυθμιστική, κυρίως ανασταλτική, δράση.

Ωσεις από τον άνω, τον έσω και τον κάτω αιθουσαίο πυρήνα μεταβαίνουν στην παρεγκεφαλίδα, ως το έμμεσο αιθουσοπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο, ενώ ο έξω αιθουσαίος πυρήνας λαμβάνει φυγόκεντρες ίνες από την παρεγκεφαλίδα.

Οι αιθουσονωπιαίοι, όπως επίσης και οι δικτυονωπιαίοι οδοί, κατέχουν ακόμη μεγαλύτερη και σημαντικότερη έκταση στο μέρος του ελέγχου των κινήσεων των κεντρικών μυών.

Επίσης, οι αιθουσαίοι πυρήνες έχουν συνδέσεις με την δικτυωτή φαϊά ουσία στο στέλεχος του εγκεφάλου και, μέσω αυτής, με τον ραχιαίο απαγωγό πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου και με τον νωπιαίο μυελό.

Διαταραχές της ισορροπίας συνυπάρχουν, συχνά, με συνοδά φαινόμενα από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, όπως εφίδρωση, ναυτία, έμετος, ταχυκαρδία και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Τούτο αποδίδεται, πιθανόν, σε αντανakλαστικά τόξα μεταξύ των προσαγωγών του αιθουσαίου και των αυτόνομων σπλαγχοκινητικών νεύρων του στελέχους του εγκεφάλου.

Επειδή η θέση στον χώρο και οι διαταραχές, οι οποίες οφείλονται στο αιθουσαίο σύστημα, γίνονται αντιληπτές, συμπεραίνουμε ότι πρέπει να υπάρχουν συνδέσεις της αιθουσαίας συσκευής με τον φλοιό των ημισφαιρίων του εγκεφάλου.

Μόνο τότε μπορεί κάποιος να εκτιμήσει σωστά την θέση του στον χώρο, όταν οι πληροφορίες από το οπτικό, το ιδιοδεκτικό και το αιθουσαίο σύστημα καταγραφούν αμέσως κεντρικά και ολοκληρωθούν μεταξύ τους.

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, το αιθουσαίο σύστημα έχει πολλαπλές και σύνθετες λειτουργίες.

Κινητικές ώσεις, οι οποίες έχουν την προέλευση τους στους ημικύκλιους σωλήνες, διεγείρουν κινητικές απαντήσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν επανορθωτικές κινήσεις της ισορροπίας.

Ωσεις, οι οποίες προκύπτουν από τους ωτολίθους, παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον προσανατολισμό στον χώρο και προκαλούν αντανakλαστικά, τα οποία εξυπηρετούν την διατήρηση της ισορροπίας σε οποιαδήποτε θέση.

Σαν αποτέλεσμα αυτών των λειτουργιών και της στενής σχέσεως με την παρεγκεφαλίδα, το αιθουσαίο σύστημα έχει έναν σημαντικό ρόλο στην συνέργεια των κινήσεων του κορμού και των άκρων, σε απάντηση ερεθισμού των ημικυκλίων σωλήνων.



## ΣΥΣΤΗΜΑ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Εάν ο ασθενής παραπονείται για διαταραχές ισορροπίας ή για ίλιγγο, τότε πρέπει κανείς να σκεφθεί κάποια διαταραχή ενός από τα αναφερθέντα συστήματα και όχι μόνον μια αισθησιαία διαταραχή.

Σύμφωνα λοιπόν με όσα ανεφέρθησαν οι συνδέσεις των τεσσάρων συστημάτων, τα οποία συμμετέχουν στον μηχανισμό της ισορροπίας, τόσο μεταξύ τους, όσο και με διάφορα όργανα ή σχηματισμούς, σχηματικά, είναι :

#### **A. Τα ερεθίσματα από την περιφερική αισθησαία συσκευή (ημικύκλιοι σωλήνες, σφαιρικό και ελλειπτικό κυστίδιο)**

1. κατ' αρχήν πορεύονται προς τους αισθησάιους πυρήνες στο στέλεχος του εγκεφάλου
2. από εκεί, μέσω της αισουσονωτιαίας οδού, έσω και έξω αισουσονωτιαίο δεμάτιο, κατέρχονται στο νωτιαίο μυελό και επιδρούν στον μυϊκό τόνο, κυρίως, των μυών του κορμού, ρυθμίζοντας τον κάθε φορά κατά τέτοιον τρόπο, ώστε να επικρατούν συνθήκες λειτουργίας των μυών τέτοιες, οι οποίες εξασφαλίζουν την σωστή ισορροπία του σώματος
3. επίσης, μέσω της αισουσονωτιαίας οδού δημιουργούνται συνδέσεις προς τον πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου, καθώς και προς τα αυτόνομα κέντρα του δικτυωτού σχηματισμού στο στέλεχος του εγκεφάλου και, τοιουτοτρόπως, επηρεάζονται οι φυτικές λειτουργίες (έμετος κλπ.)
4. τα ερεθίσματα αυτά από την περιφερική αισθησαία συσκευή, μέσω της έσω επιμήκους δεσμίδος, επιδρούν, επίσης, στους μύς του λαιμού και του αυχένα και, τοιουτοτρόπως, ρυθμίζουν την θέση της κεφαλής
5. ταυτόχρονα, με τις νευρικές ώσεις, οι οποίες μεταφέρονται από το αισθησαίο σύστημα, δια της έσω επιμήκους δεσμίδος, προς τους πυρήνες των οφθαλμο-κινητικών νεύρων, επηρεάζεται η θέση των βολβών των οφθαλμών και, έτσι, διατηρείται περαιτέρω ο οπτικός προσανατολισμός στον χώρο
6. τέλος, μέσω της έσω επιμήκους δεσμίδος, υπάρχουν συνδέσεις του αισθησαίου συστήματος προς τον θάλαμο και από εκεί, μέσω των θαλαμοφλοιωδών ινών, οι νευρικές ώσεις καταλήγουν στον αισθητικό φλοιό του εγκεφάλου. Εν συνεχεία, από εκεί, συνδετικές ίνες επικοινωνούν με τον κινητικό φλοιό και έτσι δημιουργούν συνδέσεις με τα κινητικά κέντρα και την κινητική οδό (πυραμιδική οδό).
7. μέσω αισουσοπαρεγκεφαλιδικών ινών, νευρικές ώσεις από το αισθησαίο σύστημα φθάνουν στο οζίδιο και την κροκύδα της παρεγκεφαλίδος, καθώς επίσης και στους οροφαίους πυρήνες και στον ερυθρό πυρήνα, και μέσω των συνδέσεων αυτών, δημιουργείται επικοινωνία του αισθησαίου συστήματος με την παρεγκεφαλίδα, οπότε οι συνδέσεις αυτές παρεμβαίνουν στο παρεγκεφαλιδικό ρυθμιστικό σύστημα
8. ταυτόχρονα, οι αισθησαίες ώσεις φθάνουν, μετά από μεσολάβηση των πυρήνων της





# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

## 2018

### ΣΥΣΤΗΜΑ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

παρεγκεφαλίδος (οροφαίος και οδοντωτός πυρήνας) και μέσω των οδοντοερυθραίων οδών στον ερυθρό πυρήνα και, εκ νέου πάλι, στον θάλαμο και, τοιουτοτρόπως, παρεμβαίνουν στον εξωπυραμидικό ρυθμιστικό κύκλο για τον έλεγχο του μυϊκού τόνου και της κινητικότητας.

#### **Β. Οι αισθητικές κεντρομόλες ώσεις από την περιφέρεια του σώματος πορεύονται:**

1. είτε δια του οπισθίου νωτιοπαρεγκεφαλιδικού δεματίου, μαζί με το αιθουσοπαρεγκεφαλικό δεμάτιο, μέσω του κάτω σκέλους της παρεγκεφαλίδος
2. είτε δια του προσθίου νωτιοπαρεγκεφαλιδικού δεματίου, μέσω του άνω σκέλους της παρεγκεφαλίδος, προς τους πυρήνες της παρεγκεφαλίδος.

Εδώ, οι ώσεις αυτές παρεμβαίνουν στο παρεγκεφαλικό ρυθμιστικό σύστημα της κινητικότητας και, τοιουτοτρόπως, συμμετέχουν στον μηχανισμό της ισορροπίας.

**Γ. Οι οπτικές επιδράσεις** πορεύονται, αρχικά, από το ινιακό οπτικό κέντρο, πεδίο 17, το οποίο ευρίσκεται στην πληκτραία σχισμή, προς τα οπτικά συνειρμικά κέντρα των πεδίων 18 και 19. Εδώ οι ώσεις (πληροφορίες) αυτές συγκρίνονται με μνημονικά βιώματα, αξιολογούνται και αναγνωρίζονται. Από την τελευταία αυτή περιοχή διατρέχουν οπτικοκινητικές συνδεσμικές οδοί στην έσω εγκάρσια σιβάδα του ινιακού και βρεγματικού λοβού, προς τα κινητικά κέντρα της προσθίας κεντρικής έλικας και της προκεντρικής περιοχής. Με τον τρόπο αυτόν, οι οπτικές κεντρομόλες ώσεις επηρεάζουν την κινητικότητα και το κινητικό εξωπυραμидικό σύστημα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ανταρξέτε στην παράγραφο 5.1 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους πιθανούς στους οποίους έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από την επιβλεπόμενη ιατρική με εμπερία στη θεραπεία της νόσου. **Δοσολογία** Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίωσης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίωση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). **Ηλικιαζόμενοι** Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβάνονταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιοδήποτε απόλυτη προσαρμογή της δόσης σε ηλικιαζόμενους. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από το στόμα. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαιρείται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασάται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροδιαλυτών απορρήςει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις** Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων της αύξησης των ηπατικών ενζύμων ( $\geq 3$  ULN) και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης ( $\geq 2$  ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με Tecfidera. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανφερασών στον ορό (π.χ. ALT, AST) και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρά παρατεταμένα λευμονία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λευκοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λευκοκυττάρων  $<0,5 \times 10^9/L$  που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν συζήτησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παρόντες, η αξιολόγηση τυχόν εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λευκοκυττάρων  $<0,5 \times 10^9/L$ , συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποενότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λευκοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λευκοκυττάρων  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  και  $<0,8 \times 10^9/L$  για περισσότερο από έξι μήνες. **Μαγνητική τομογραφία** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (αυτήνως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊόσα πολλαπλή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λευμονίας. Η PML είναι μια ευκαριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λευμονίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισώματος κατά του JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρούσα φυσιολογικός αριθμός λευκοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμφωνα υποδηλωτικό της PML, ανατείλατε τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. **Προηγμένη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ομίσεως ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προωθητική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλιταρμερής. **Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίωση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίωση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίωση, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητας. Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίωση είναι πιθανό να μεσοβαρή από προαγγειανθίνες. Ένας βαρύς κύκλος θεραπείας με 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ερυθρίωση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ερυθρίωσης για τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης δόσης. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίωσης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδηγούν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίωσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). **Αναφυλακτικές αντιδράσεις** Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδούς αντίδρασης μετά τη χορήγηση του Tecfidera μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, οίδημα, υπόταση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας από τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικά εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιοδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόψουν το Tecfidera και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8). **Λοιμώξεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λευκοκυττάρων  $<0,8 \times 10^9/L$  ή  $<0,5 \times 10^9/L$ . Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λευκοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λευκοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λευκοκυττάρων  $<0,5 \times 10^9/L$  σε  $<1\%$  των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (όσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λευκοκυττάρων  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  και  $<0,8 \times 10^9/L$  για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λευκοκυττάρων  $<0,5 \times 10^9/L$  για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λευκοκυττάρων παρέμεινε  $<0,5 \times 10^9/L$  με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λευμονίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων της προϊούσας πολλαπλής λευκοεγκεφα-

λοπάθειας (PML) (ανastreΐστε στην υποπαράγραφο PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλα μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολίπαλη σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση των λοιμώξεων. Η συγχρόνηση μη ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολίπαλη σκλήρυνση, οι ασθενείς υπό αγωγή με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγκρίσιμη ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση  $\geq 2$  φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αναμνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγοειδοκόκκου ορομόδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονιόκοκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Θετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση  $\geq 4$  φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα άτομα σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίτη ορότυπου 3 υπέρ της ομάδας με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη. Δεν διατηνεται κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστημικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (Βασικό μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθην χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολίπαλη σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλυτεράμερη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσοληθείται από προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελόντων, η χορήγηση 325 mg (η ισοδύναμη) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, που χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ημερών και για διάστημα 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικού οξύ πριν από τη συγχρόνηση με Tecfidera σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολίπαλη Σκλήρυνση. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΣΑΦ ή λίθιο) ενδέχεται να αυήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεϊνουρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων οινοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη αλκοολικών, ισχυρών αλκοολικών ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυήσει τη συχνότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από το στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρόνηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από το στόματος (γοργευστική και αιθινυλοεσθραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιοδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από το στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από το στόματος που περιέχουν άλλα προεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Δεν διατηνεται η κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται ασφάλεια και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tecfidera στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση  $\geq 10\%$ ) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση  $>1\%$ ) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 ανθρώπου-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνα με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. **Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα** Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 ανθρώπου-έτη. Οι συχνότητες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: - Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ) - Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) - Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) - Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) - Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) - Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA | Ανεπιθύμητη αντίδραση                                                                                                                          | Κατηγορία συχνότητας                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                     | Γαστρεντερίτιδα<br>Προϊούσα πολυεστιακή πνευμοεγκεφαλοπάθεια (PML) <sup>1</sup>                                                                | Συχνές<br>Μη γνωστές                                                                   |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος                        | Λευκοπενία<br>Λευκοπενία                                                                                                                       | Συχνές<br>Συχνές                                                                       |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                       | Υπερευαισθησία<br>Αναφυλαξία <sup>1</sup><br>Δύσπνοια <sup>1</sup><br>Υποξία <sup>1</sup><br>Υπόταση <sup>1</sup><br>Αγγειοοίδημα <sup>1</sup> | Όχι συχνές<br>Μη γνωστές<br>Μη γνωστές<br>Μη γνωστές<br>Μη γνωστές<br>Μη γνωστές       |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                             | Αίσθηση καύσου                                                                                                                                 | Συχνές                                                                                 |
| Αγγειακές διαταραχές                                           | Ερυθρίαση<br>Εξόψεις                                                                                                                           | Πολύ συχνές<br>Συχνές                                                                  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                  | Διάρροια<br>Ναυτία<br>Άλγος άνω κοιλιακής χώρας<br>Κοιλιακό άλγος<br>Έμετος<br>Δυσπεψία<br>Γαστρίτιδα                                          | Πολύ συχνές<br>Πολύ συχνές<br>Πολύ συχνές<br>Πολύ συχνές<br>Συχνές<br>Συχνές<br>Συχνές |
|                                                                | Διαταραχή του γαστρεντερικού                                                                                                                   | Συχνές                                                                                 |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA | Ανεπιθύμητη αντίδραση                                                                                        | Κατηγορία συχνότητας            |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                        | Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη<br>Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη<br>Φαρμακογενής ηπατική βλάβη¹ | Συχνές<br>Συχνές<br>Μη γνωστές  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                | Κνησμός<br>Εξάνθημα<br>Ερύθημα                                                                               | Συχνές<br>Συχνές<br>Συχνές      |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                   | Πρωτεϊνουρία                                                                                                 | Συχνές                          |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης          | Αίσθηση θερμού                                                                                               | Συχνές                          |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                         | Μείωση κετονών στα ούρα<br>Λευκωματίν ούρων θετική<br>Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος                        | Πολύ συχνές<br>Συχνές<br>Συχνές |

<sup>1</sup> *Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν μόνο από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά*

**Περιγραφή επιδερμικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων Ερυθρίαση** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πιθανότητα παρουσιάσει συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιος ή μέτριος σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5). **Γαστρεντερικές** Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πιθανότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά ήταν ήπιος ή μέτριος σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν λόγω των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). **Ηπατική λειτουργία** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών. Η πιθανότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινασές <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών ήταν ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. **Νεφρικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της πρωτεϊνουρίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (7%). Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων των νεφρών και των ουροφόρων οδών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτεΐνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιστατικά πρωτεϊνουρίας (≥1+). **Αιματολογικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5 x 10<sup>9</sup>/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2 x 10<sup>9</sup>/l σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανένα από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των λοιμώξεων (58% έναντι 60%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,8 x 10<sup>9</sup>/l ή <0,5 x 10<sup>9</sup>/l. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. **Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια του Tecfidera σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός ασφάλειας, n=22), το προφίλ ασφαλείας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς. **Αναφορά πιθανογυγόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανογυγόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσιων κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανογυγόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) **4.9 Υπερδόσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδόσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων συμπτωμάτων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδόσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδεκνικαία κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003, **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΩΘΡΕΥΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 02/2018 Λεπτομέρεις πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **TIMH** Ενδεικτική (N.T.): TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP BTx14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP BTx56: 800,10€ **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΑΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΑΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"



# TECFIDERA

## Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ



 **Tecfidera**  
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ  
ΣΗΜΕΡΑ**

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος TECFIDERA: Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 71-73 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 **Biogen**

Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα  
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918  
e-mail: [info@genesishpharma.com](mailto:info@genesishpharma.com)  
[www.genesishpharma.com](http://www.genesishpharma.com)

 **GENESIS**  
pharma