



ΔΙΑΠΥΗΤΙΚΗ ΙΔΡΩΤΑΔΕΝΙΤΙΔΑ

ΜΙΑ ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΗ ΜΑΣΤΙΓΑ

Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων

Δ' Παθολογική Κλινική
Διευθυντής Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία»
Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Chairman: European Sepsis Alliance
Board Member: Global Sepsis Alliance
Past-President: European Shock Society

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

CONFLICTS OF INTEREST

Παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών την τελευταία διετία:

- Abbott CH, InflaRx Germany, Menarini Hellas, Swedish Orphan Biovitrum

Ομιλητής σε συνέδρια την τελευταία διετία:

- Abbott CH, Inflammatrix Inc, Menarini Hellas, bioMérieux France

Ερευνητική χρηματοδότηση την τελευταία διετία:

- Abbott CH, bioMérieux France, Inflammatrix Inc, Johnson & Johnson, Swedish Orphan Biovitrum, ThermoFischer Scientific BRAHMS GmbH Germany
- Marie-Curie Horizon 2020 European Sepsis Academy
- Horizon 2020 TRAIN-OLD
- Horizon 2020 ImmunoSep
- Horizon 2020 RISKinCOVID
- Horizon Health EPIC-CROWN-2

Η ΠΡΩΤΗ ΓΝΩΡΙΜΙΑ...

- Ουρολογική κλινική
- Εκτίμηση για γάγγραινα Fournier
- Το χειρουργείο περιμένει τον ασθενή...

Ιστορικό

- Δυσανάλογα «καλή» κλινική εικόνα (αν και με λευκοκυττάρωση)
- Έναρξη προ 15 ετίας...



ΕΝΑ ΤΥΠΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Γυναίκα 38 ετών
- Από εφηβικής ηλικίας έκθυση βλαβών σε μασχάλες και μηρο-βουβωνικές περιοχές
- Έντονο άλγος και κνησμός
- Το άλγος γίνεται ιδιαίτερα έντονο μετά τρεις ημέρες οπότε οι βλάβες παροχετεύονται αυτόματα με έξοδο αίματος-πύου
- «Εξάρσεις»: μεσοδιαστήματα 0-28 ημερών: stress





ΑΝΔΡΑΣ 35 ΕΤΩΝ: ΕΝΑΡΞΗ ΣΕ ΗΛΙΚΙΑ 15 ΕΤΩΝ, ΥΨΟΣ 1.95μ



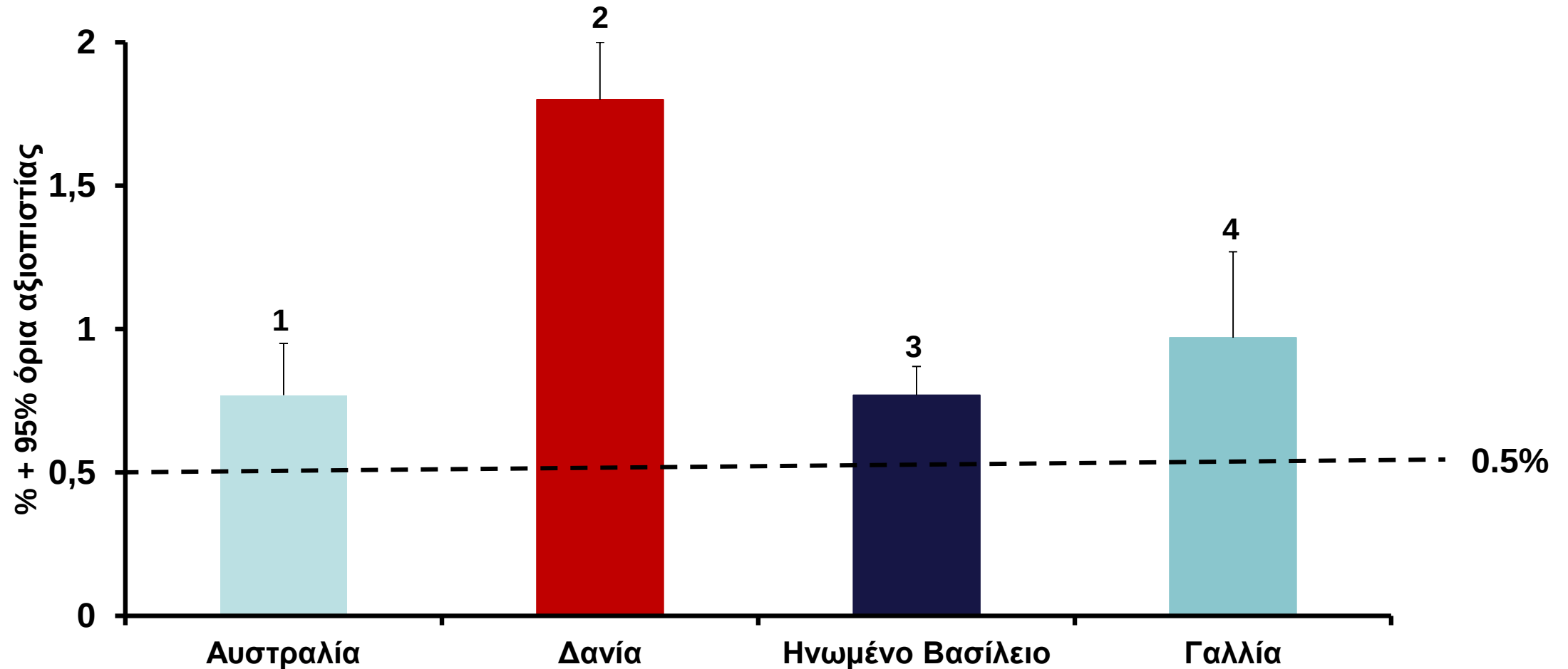
Μετά 2 έτη αγωγής με ανταλιμουμάμπη.....

- Πρώτο αίτιο διαταραχής της ποιότητας ζωής
- DLQI: 8.9
- 0.97% γενικός επιπολασμός στη Γαλλία
- Καπνιστές (ΣΚ: 12.55)
- Παχυσάρκους (ΣΚ: 4.42)

DLQI: Disease life quality index
ΣΚ: σχετικός κίνδυνος



ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ ΓΕΝΙΚΟΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ (%)



1. Clao M, et al. *PLOS ONE* 2018; 13: e0200683
2. Theut Riis P, et al. *Br J Dermatol* 2019; 180: 774
3. Ingram JR, et al. *Br J Dermatol* 2018; 178: 917-924
4. Révuz JE, et al. *J Amer Acad Dermatol* 2008; 59: 596-601

ΗΠΑ: ΕΤΗΣΙΑ ΕΠΙΠΤΩΣΗ

(Grag A, et al. *J Amer Acad Dermatol* 2017; 77: 118-122)

- Ανάλυση ηλεκτρονικά καταγεγραμμένων περιστατικών: Οκτώβριος 2015- Οκτώβριος 2016
- 27 πάροχοι υπηρεσιών υγείας

	Επίπτωση ανά 100.000 πληθυσμό
Σύνολο περιπτώσεων	11,4
Φύλο	
Άρρεν	16,1
Θήλυ	6,8
Φυλή	
Λευκή	11,7
Αφρο-Αμερικάνικη	30,6

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(Shalom G, et al. *J Invest Dermatol* 2016, 136: 1716)

- 3207 ασθενείς με ΔΙ από το Ισραήλ
- 6412 μάρτυρες με ίδια ηλικία, φύλο, συνοσηρότητες

	Ασθενείς με ΔΙ	Μάρτυρες	p
Νόσος Crohn	0.8%	0.4%	0.004
Ελκώδης κολίτιδα	0.4%	0.2%	0.138

Σχετικός κίνδυνος_{Crohn} = 2.03 (1.14-3.62) p: 0.010
(πολυπαραγοντική ανάλυση)

ΔΙ & ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

(Egeberg A, et al. *JAMA Dermatol* 2016, 152: 429)

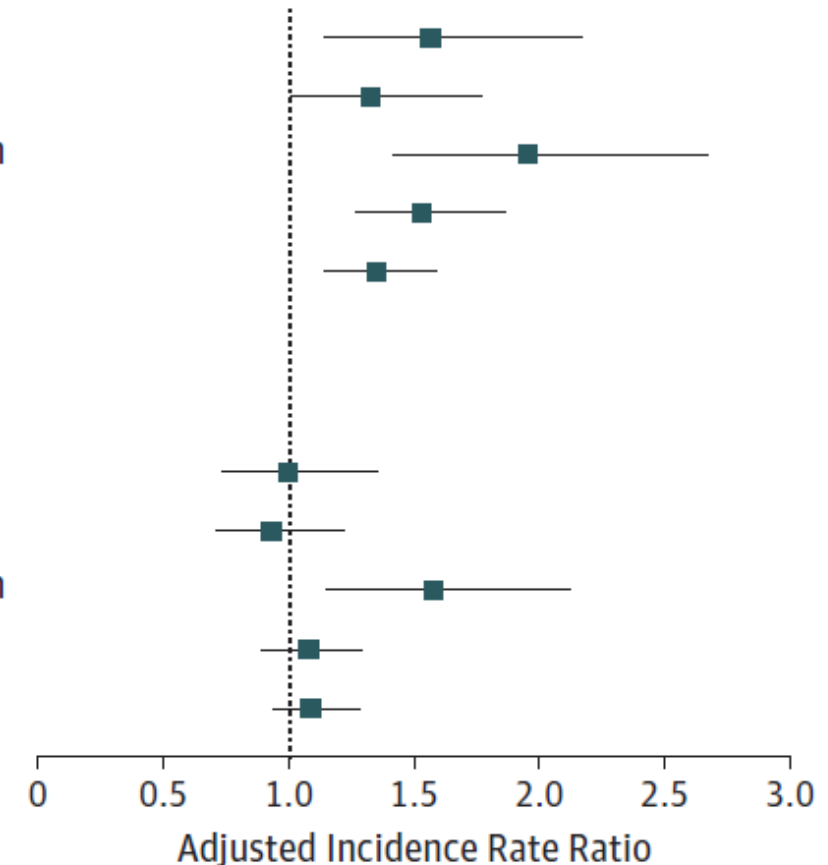
- Προοπτική καταγραφή ασθενών στη Δανία: 1997-2011
- ΔΙ= 5964, 29404 μάρτυρες
- Καταληκτικό σημείο: επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Patients with HS vs healthy controls

Myocardial infarction
Ischemic stroke
Cardiovascular-associated death
MACEs
All-cause mortality

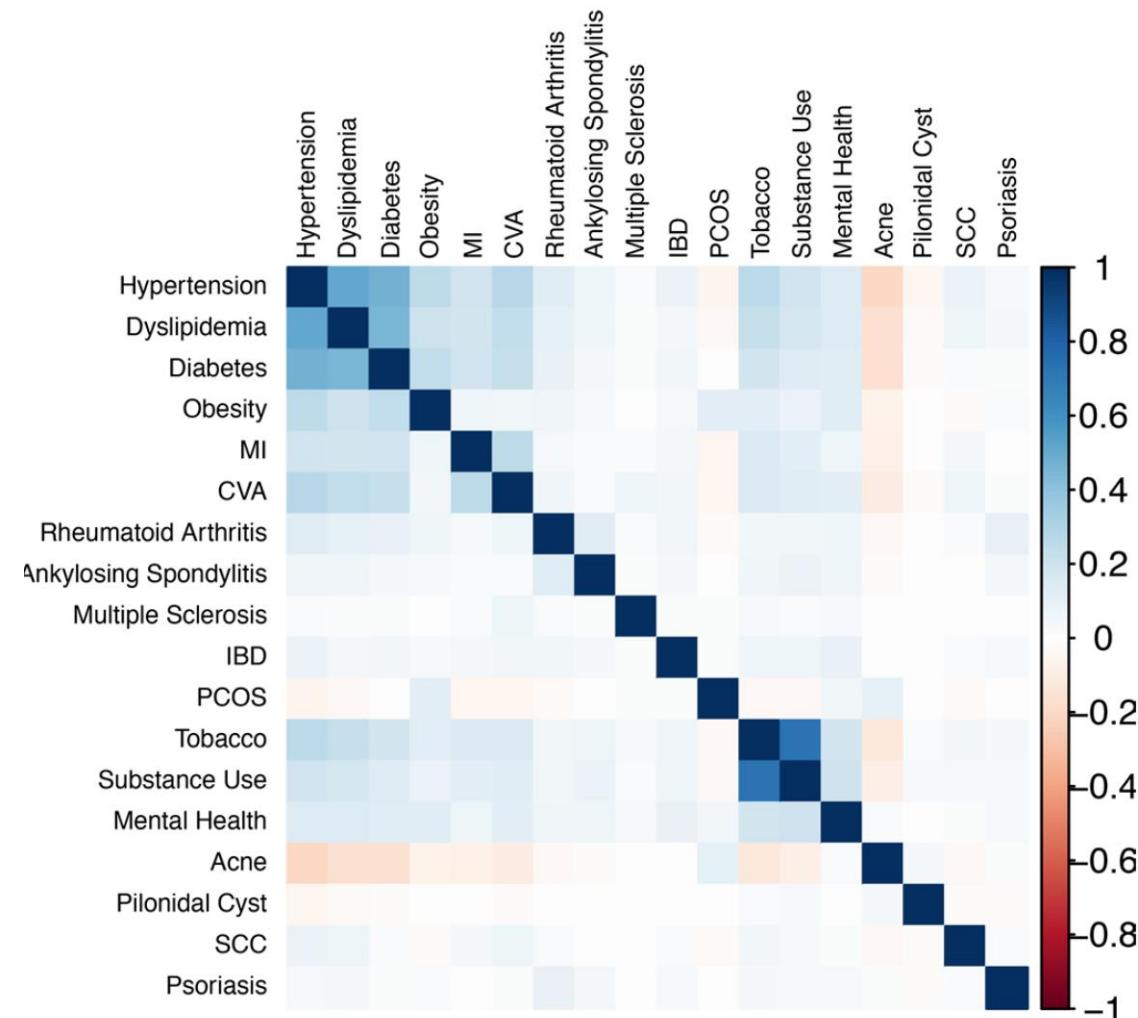
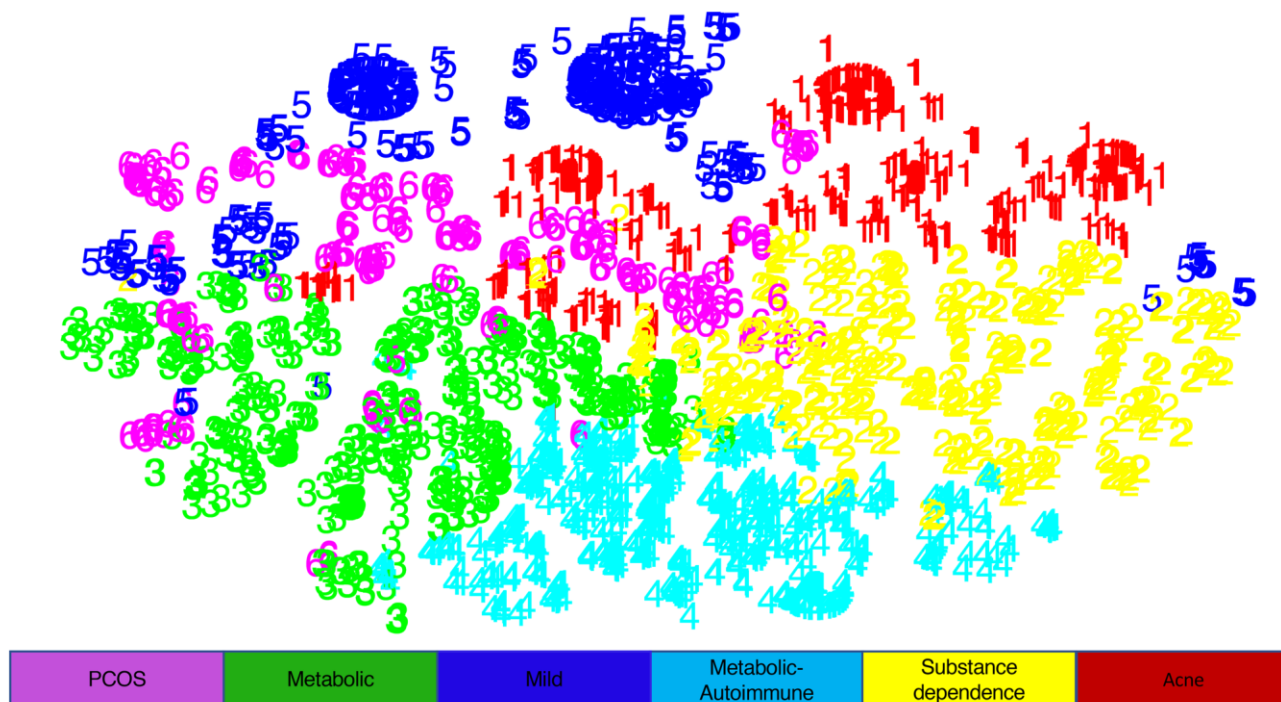
Patients with HS vs patients with severe psoriasis

Myocardial infarction
Ischemic stroke
Cardiovascular-associated death
MACEs
All-cause mortality



ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ & ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ 13667 ΑΣΘΕΝΩΝ

(Hua VJ, et al. *JCI Insight* 2021, 6: e151872)



CVA: καρδιαγγειακό επεισόδιο
 IBD: φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
 MI: έμφραγμα μυοκαρδίου
 PCOS: σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
 SCC: επιθηλιακός καρκίνος δέρματος

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ (ΚΕΚ)

(Deckers IE, et al. *J Am Acad Dermatol* 2016, 75: 755)

- 1018 Ολλανδοί νέοι ασθενείς
- 2007-2015
- ΚΕΚ Centraal Bureau van de Statistiek

	ΔΙ	Λοιπές δερματολογικές νόσοι	p
Χαμηλή	46.4%	34.3%	
Μέση	39.0%	40.1%	<0.0001
Υψηλή	14.6%	25.56%	

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΑΠΥΗΤΙΚΗΣ ΙΔΡΩΤΑΔΕΝΙΤΙΔΑΣ

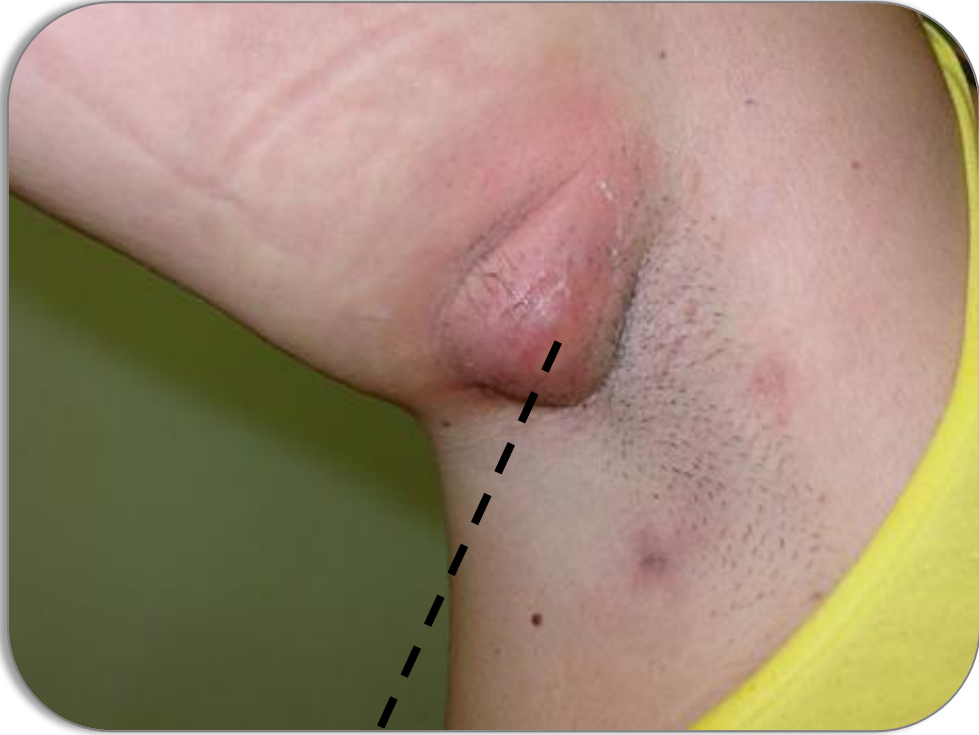
Βιβλ.	Χώρα	Αριθμός ασθενών	Επίπτωση
1	ΗΠΑ	7.901 ασθενείς - MarketScan database	\$19.510/ασθενή/4 έτη
2	ΗΠΑ	1.444 ασθενείς θεραπευτική επέμβαση 1.244 ασθενείς μη θεραπευτική επέμβαση - OptumHealth Reporting and Insights Database	\$4.286 σταδιακό κόστος/ασθενή με μη θεραπευτική επέμβαση
3	Ηνωμένο Βασίλειο	NHS data	2.027 λίρες/ασθενή/έτος
4	Πορτογαλία	1.177 νοσηλείες	Αίτιο: εξάρσεις

1. Khalsa A, et al. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 609-14
2. Jemec GB, et al. *J Med Econ* 2016; 19: 710-7
3. Desai N, Shah P. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1048-55
4. Santos JV, et al. *Dermatology* 2016; 232: 613-8



Φλεγμονώδες οζίδιο

Μη-φλεγμονώδες οζίδιο



Απόστημα



Συρίγγιο

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ HURLEY (1)



Στάδιο I

Μονήρη ή πολλαπλά αποστήματα χωρίς την παρουσία συριγγίων ή ουλώδους ιστού



Στάδιο II

Υποτροπιάζοντα αποστήματα με σχηματισμό συριγγίων ή ουλώδους ιστού, καθώς και μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες που διαχωρίζονται ευκρινώς μεταξύ τους



Στάδιο III

Διάχυτη ή σχεδόν διάχυτη συμμετοχή μιας περιοχής με πολλαπλά αλληλοσυνδεόμενα μεταξύ τους συρίγγια και αποστήματα. Δεν υπάρχει υγιές δέρμα μεταξύ των βλαβών.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ HURLEY (2)



Στάδιο I

Μονήρη ή πολλαπλά αποστήματα χωρίς την παρουσία συριγγίων ή ουλώδους ιστού



Στάδιο II

Υποτροπιάζοντα αποστήματα με σχηματισμό συριγγίων ή ουλώδους ιστού, καθώς και μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες που διαχωρίζονται ευκρινώς μεταξύ τους



Στάδιο III

Διάχυτη ή σχεδόν διάχυτη συμμετοχή μιας περιοχής με πολλαπλά αλληλοσυνδεόμενα μεταξύ τους συρίγγια και αποστήματα. Δεν υπάρχει υγιές δέρμα μεταξύ των βλαβών.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤ EUROPEAN HIDRADENITIS SUPPURATIVA FOUNDATION

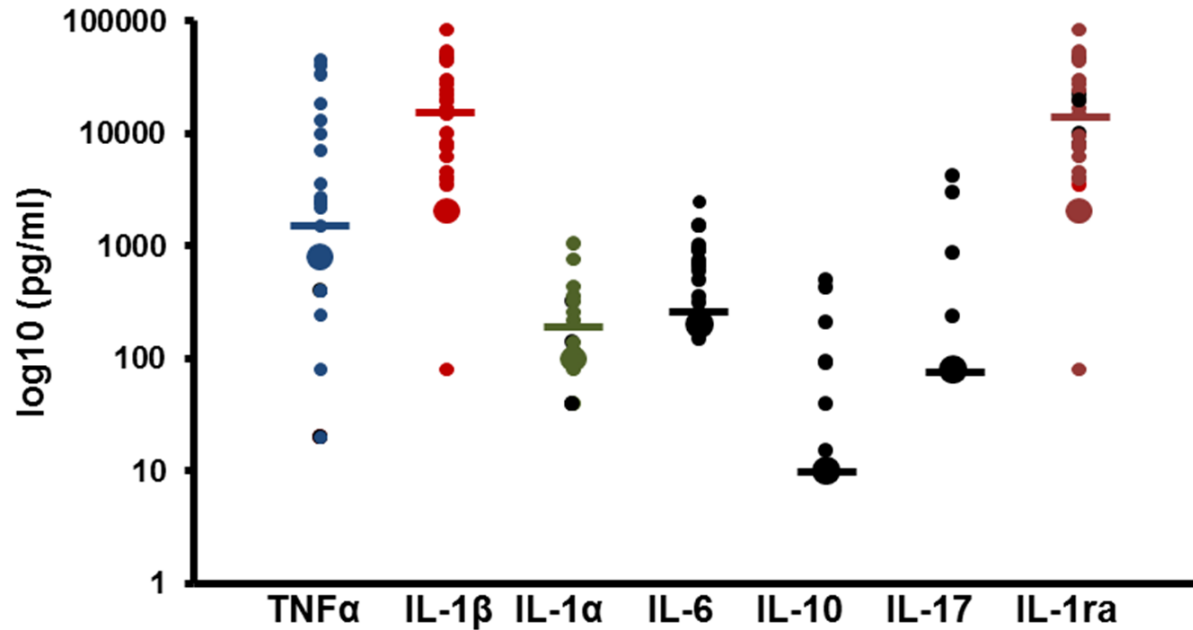
(Zouboulis CC, et al. *Br J Dermatol* 2017, 177: 1401)

- ΣΥΝΟΛΟ βλαβών σώματος
- Κάθε οζίδιο= 1 βαθμός
- Κάθε απόστημα= 2 βαθμοί
- Κάθε πυορροόν συρίγγιο= 4 βαθμοί

Ερμηνεία	Βαθμολογία
Ήπια νόσος	0-4 βαθμοί
Νόσος μέτριας βαρύτητας	5-10 βαθμοί
Βαρειά νόσος	≥11 βαθμοί

ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

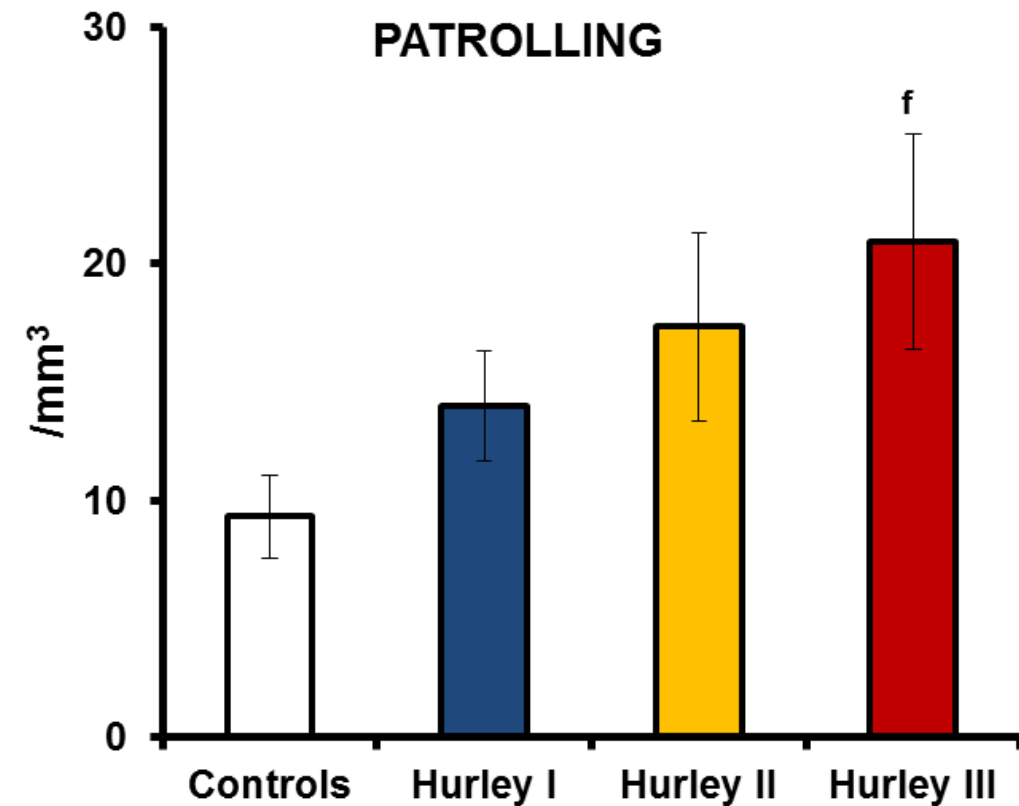
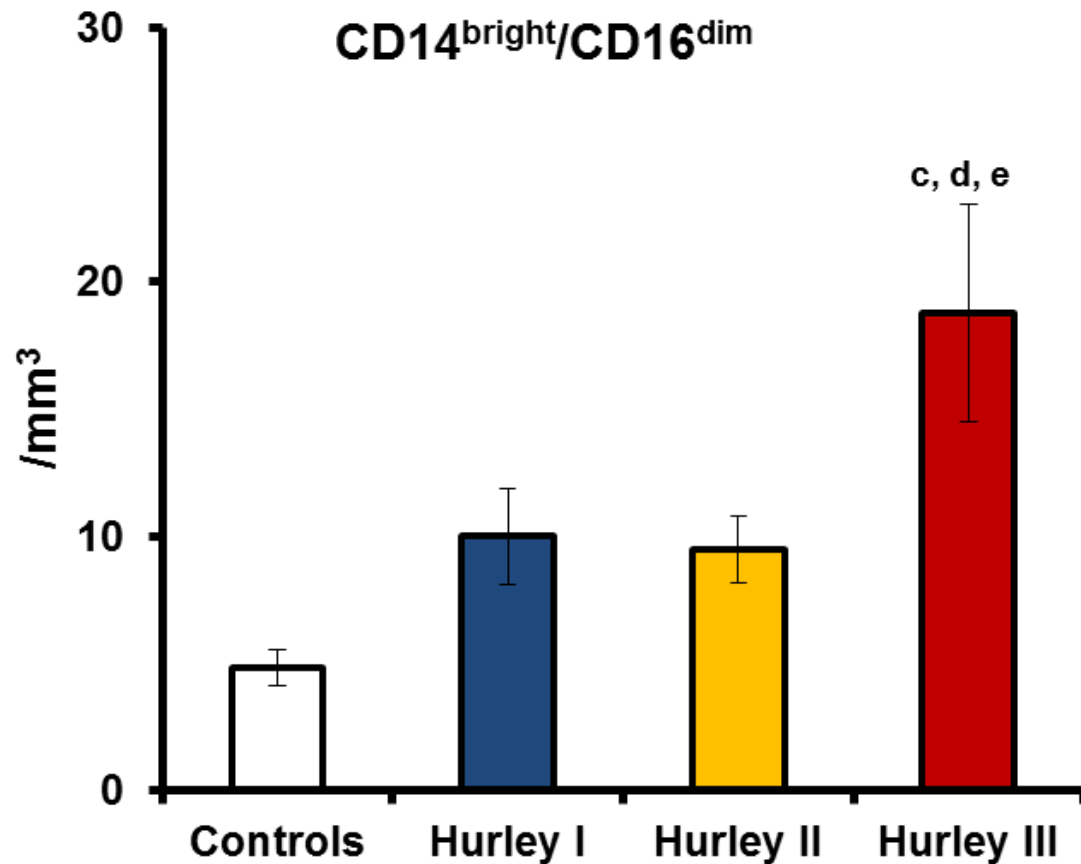
(Kanni T, et al. *PLoS ONE* 2015, 10: e0130522)



	↑TNFα	↓TNFα
↑IL-1β/↑ILs	6 (21.4%)	7 (25.0%)
↓IL-1β/↑ILs	3 (10.7%)	2 (7.1%)
↓IL-1β/↓ILs	4 (14.3%)	6 (21.4%)

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

(Kanni T, et al. *PLoS ONE* 2015, 10: e0130522)



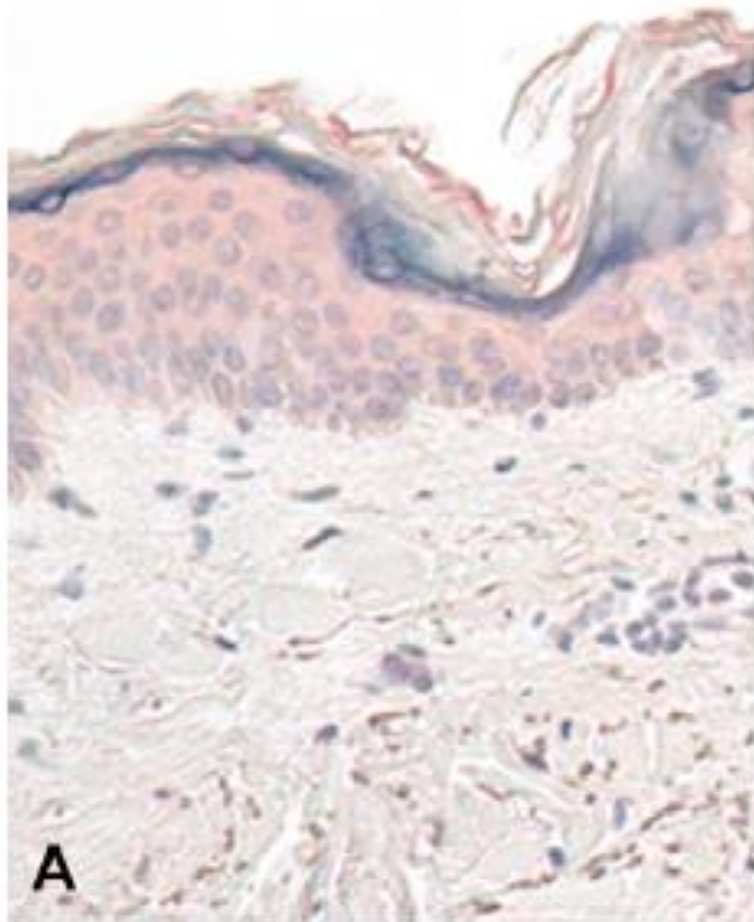
^cp < 0.0001 vs μάρτυρες
^dp: 0.012 vs Hurley I
^ep: 0.008 vs Hurley II

^fp: 0.036 vs μάρτυρες

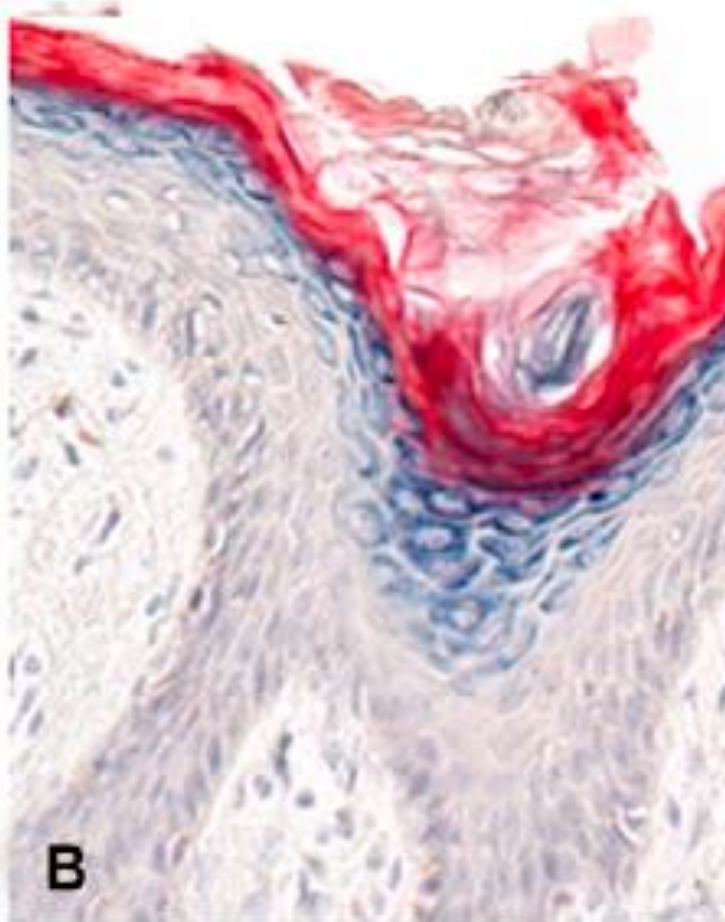
ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ: β-ΝΤΕΦΕΝΣΙΝΗ

(Hofmann SC, et al. *J Am Acad Dermatol* 2012, 66: 966)

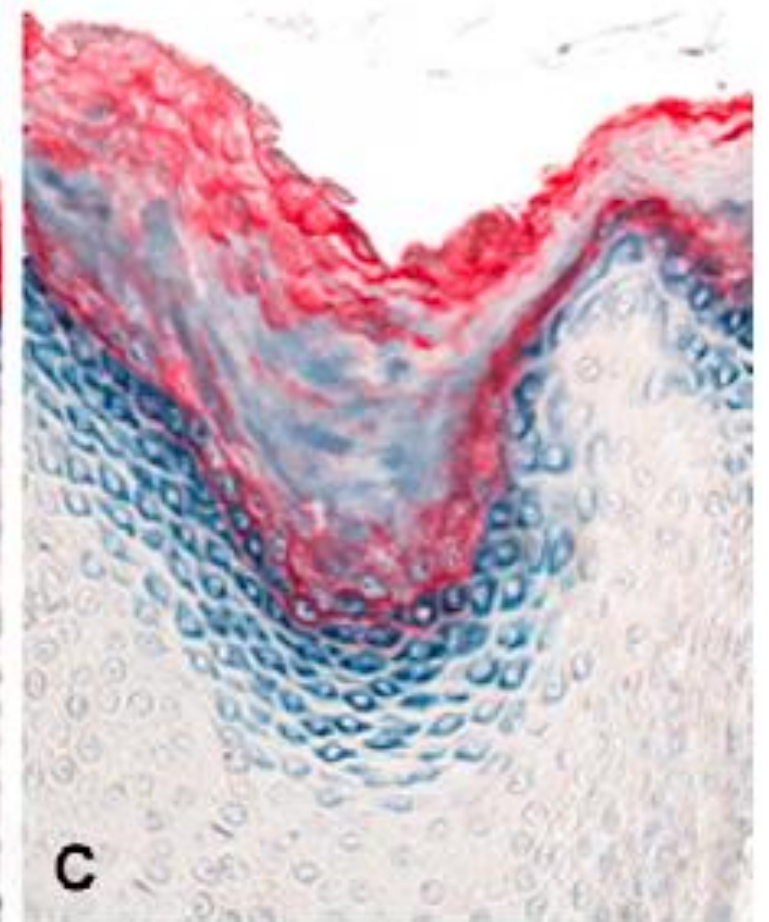
ΥΓΙΗΣ



HS



HS

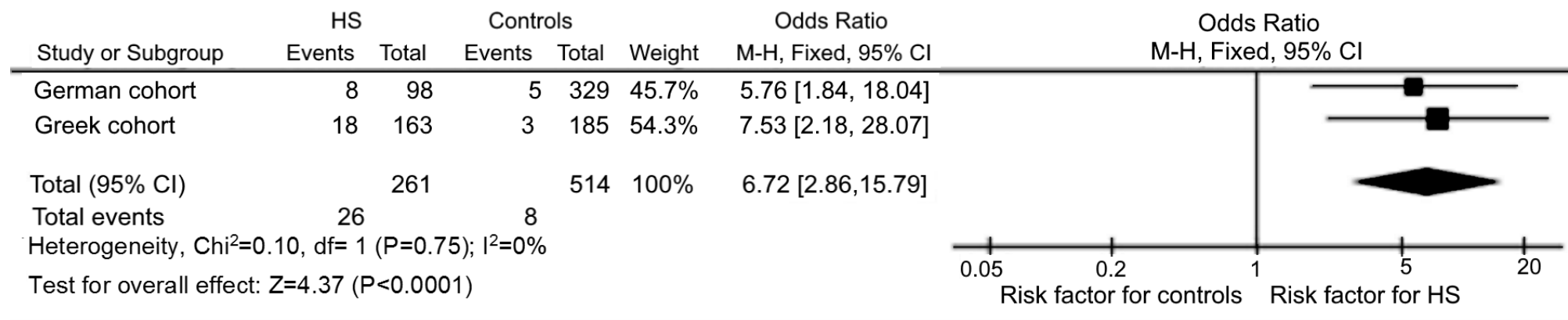


ΚΟΙΝΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ

(Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *J Invest Dermatol* 2016, 136: 1592)

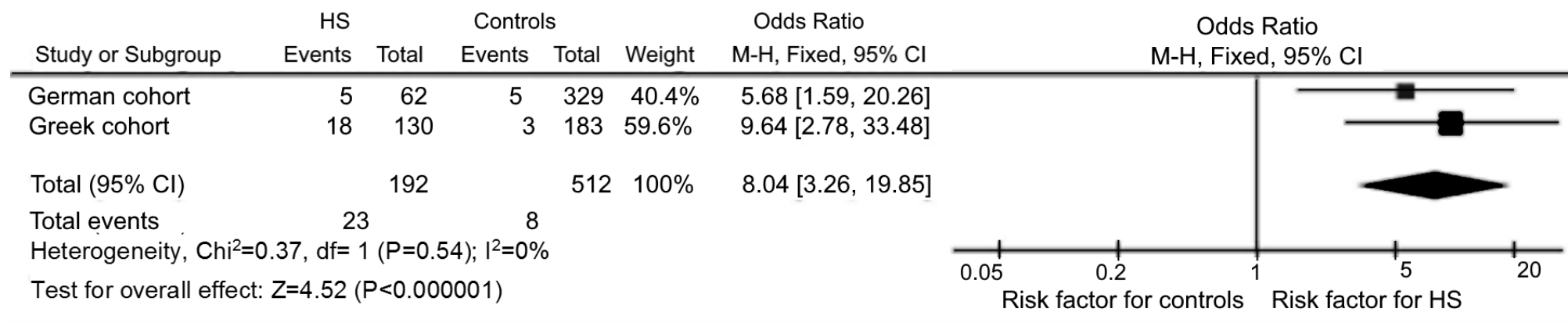
a)

All cases and controls



b)

Sporadic cases and controls



ΜΙΑ ΝΕΑ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ

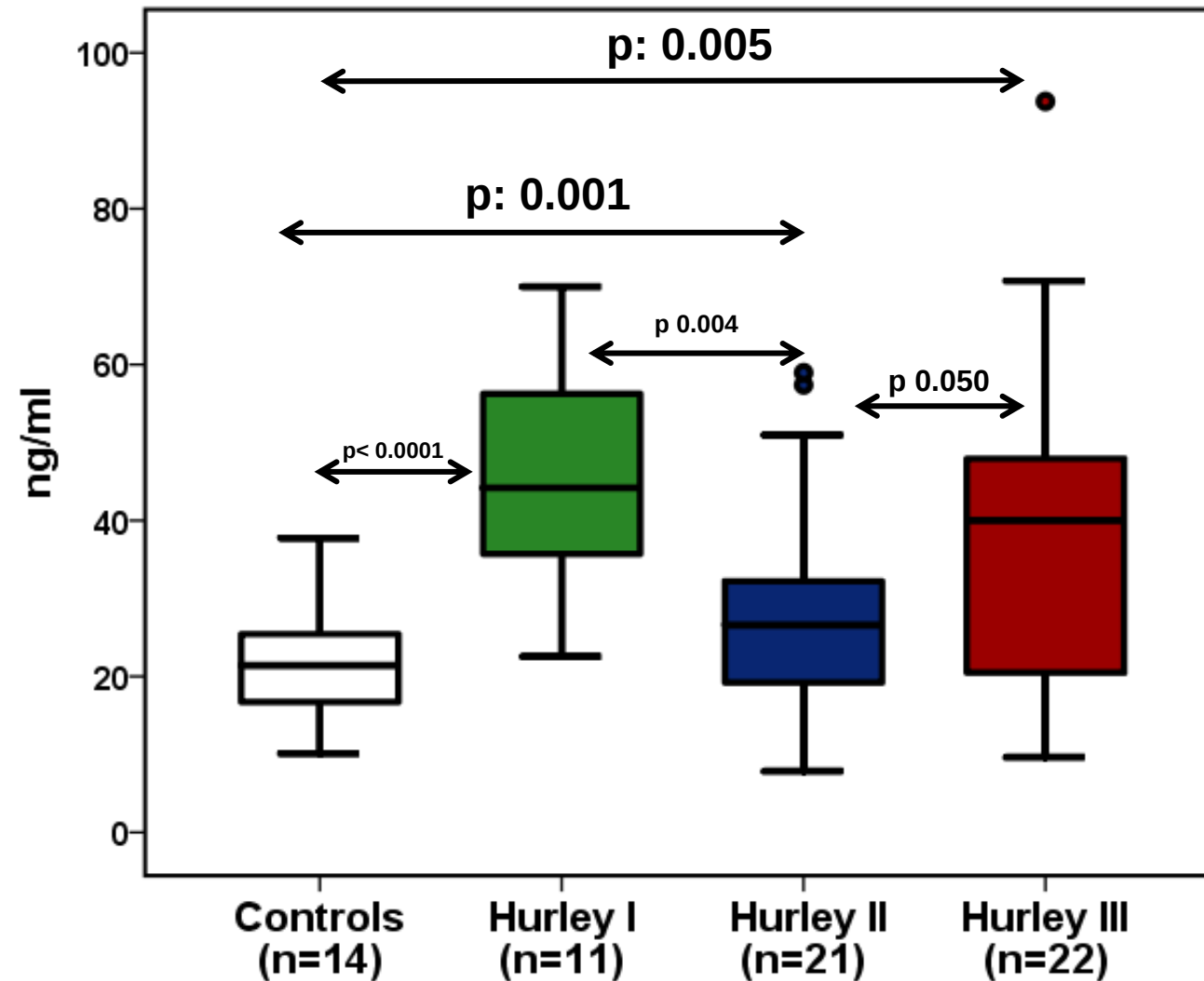
(Kanni T, et al. *Br J Dermatol* 2018, 179: 413-9)

Πώς ελκύονται τα ουδετερόφιλα χημειοτακτικά στην εστία της βλάβης ώστε να παραχθεί πύον;



Οι αναφυλατοξίνες που παράγονται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι οι πιο ισχυρά χημειοτακτικές ουσίες (C3a, C5a, C5b-9)

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ C5a ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

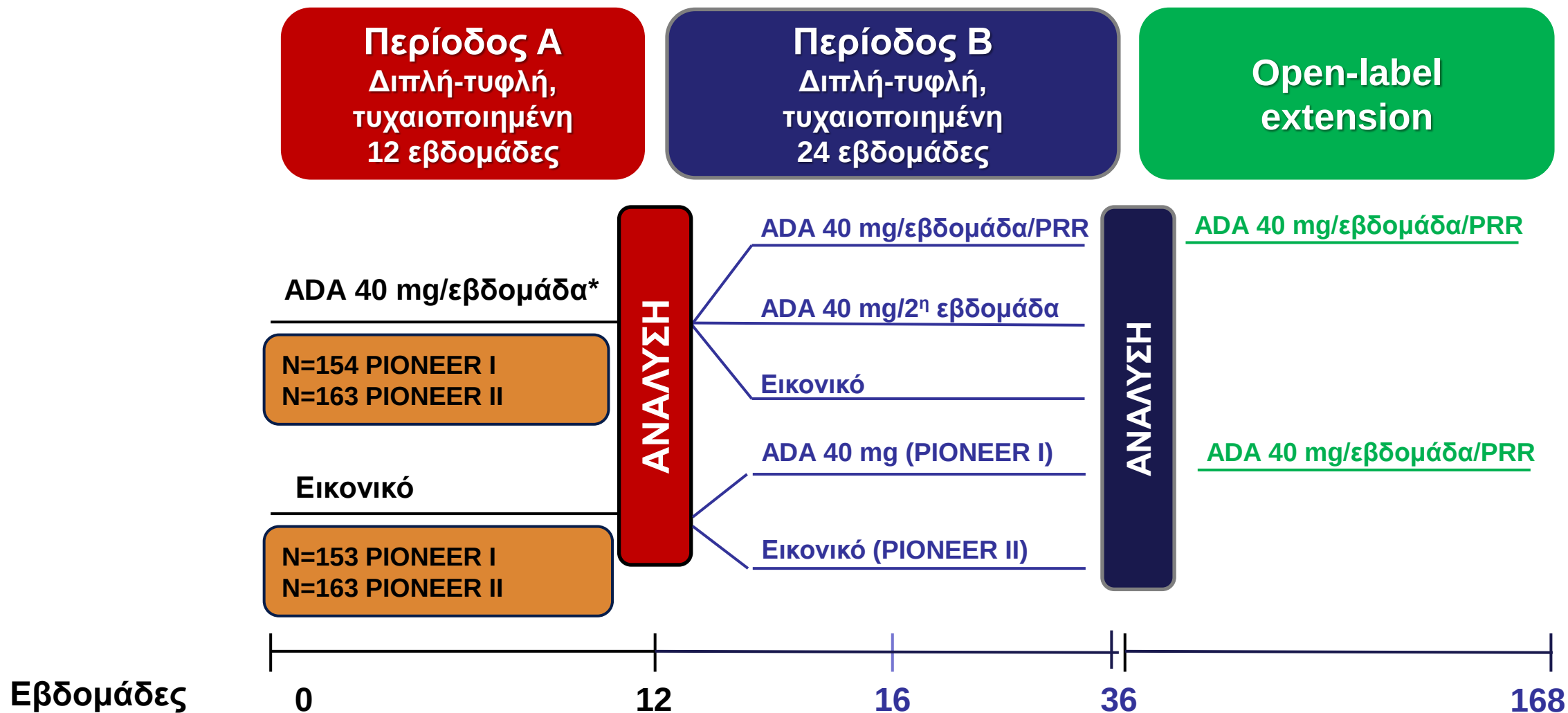


ORIGINAL ARTICLE

Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa

Alexa B. Kimball, M.D., M.P.H., Martin M. Okun, M.D., Ph.D.,
David A. Williams, M.D., M.P.H., Alice B. Gottlieb, M.D., Ph.D.,
Kim A. Papp, M.D., Ph.D., Christos C. Zouboulis, M.D., Ph.D.,
April W. Armstrong, M.D., Francisco Kerdel, M.D., Michael H. Gold, M.D.,
Seth B. Forman, M.D., Neil J. Korman, M.D., Ph.D.,
Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, M.D., Ph.D., Jeffrey J. Crowley, M.D.,
Charles Lynde, M.D., Ziad Reguiai, M.D., Errol-Prospero Prens, M.D., Ph.D.,
Eihab Alwawi, B.S., Nael M. Mostafa, Ph.D., Brett Pinsky, Ph.D.,
Murali Sundaram, Ph.D., Yihua Gu, M.S., Dawn M. Carlson, M.D., M.P.H.,
and Gregor B.E. Jemec, M.D., D.M.Sc.

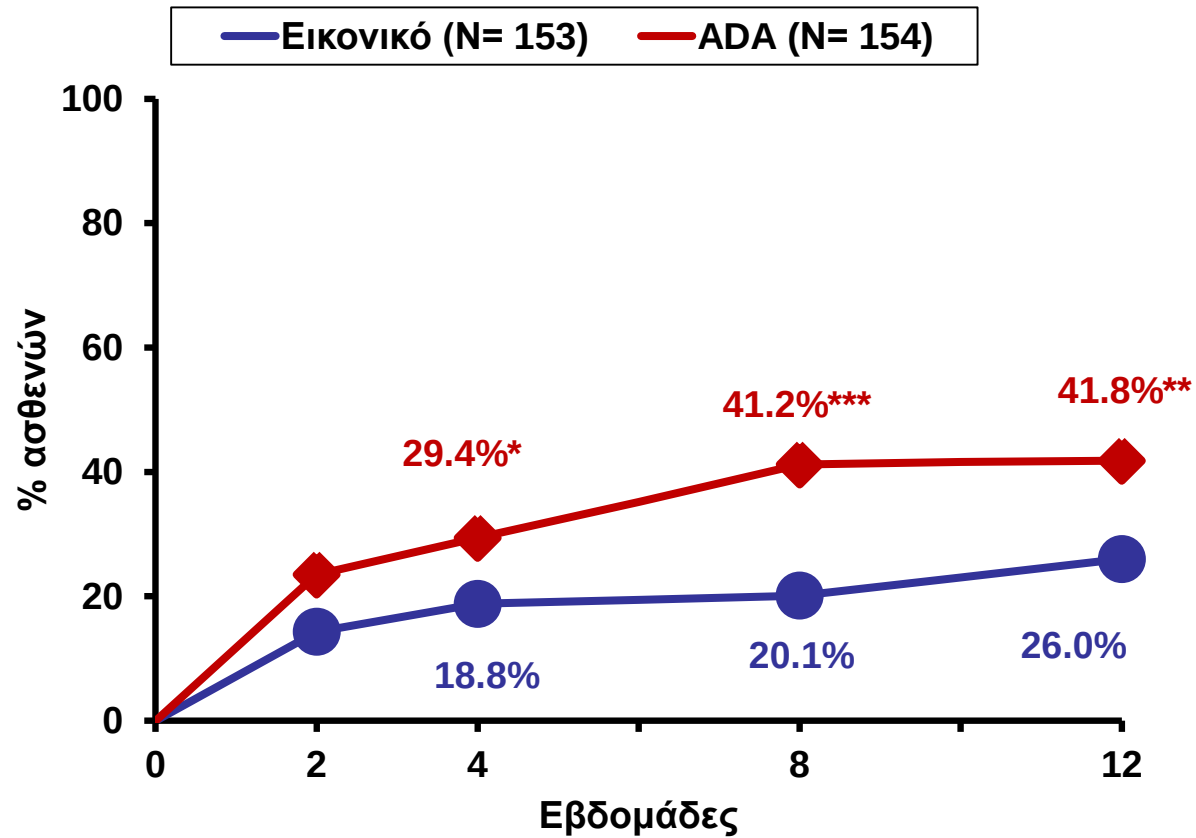
ΜΕΛΕΤΕΣ PIONEER I & II



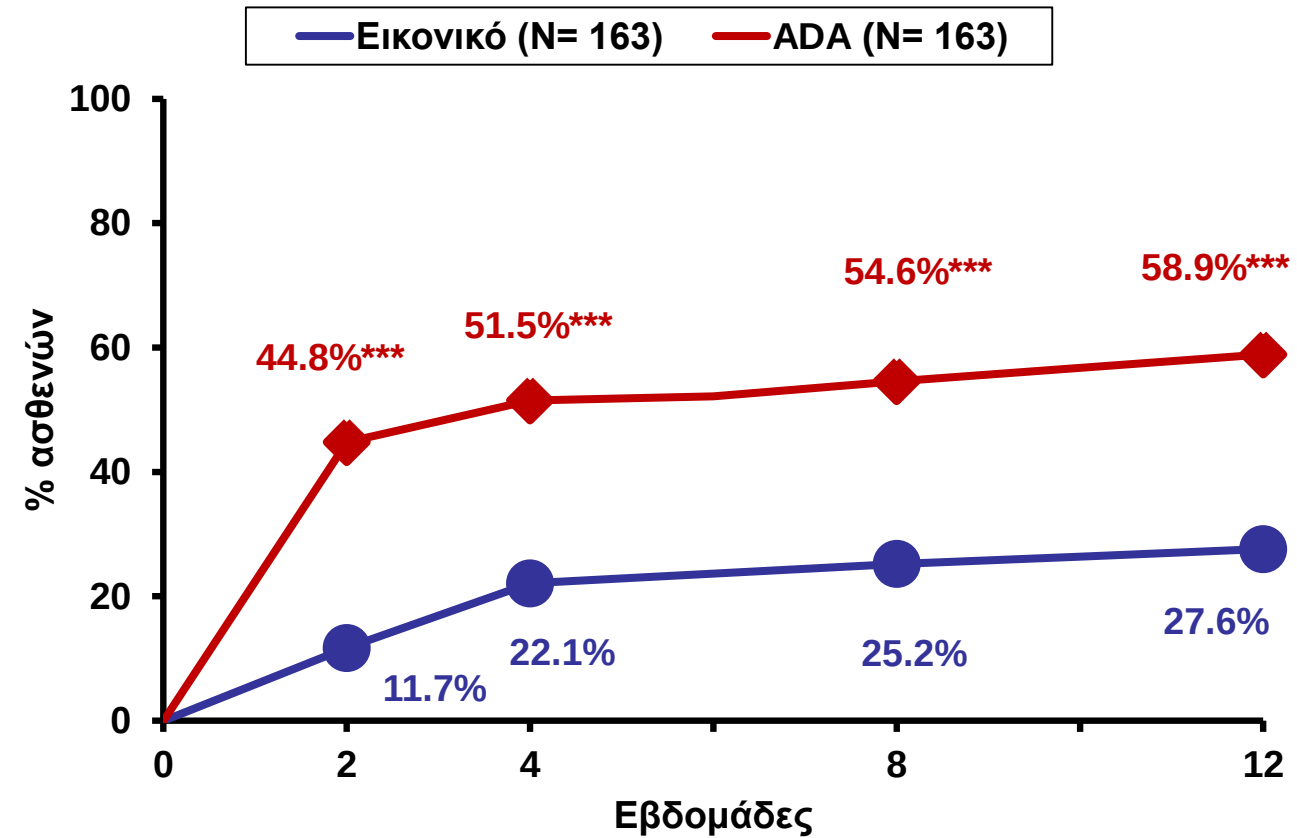
*Εβδομάδα 0 160mg, εβδομάδα 2 80mg

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ: ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ HiSCR ΕΒΔΟΜΑΔΑ 12

PIONEER I



PIONEER II



* $p < 0.05$ vs εικονικό

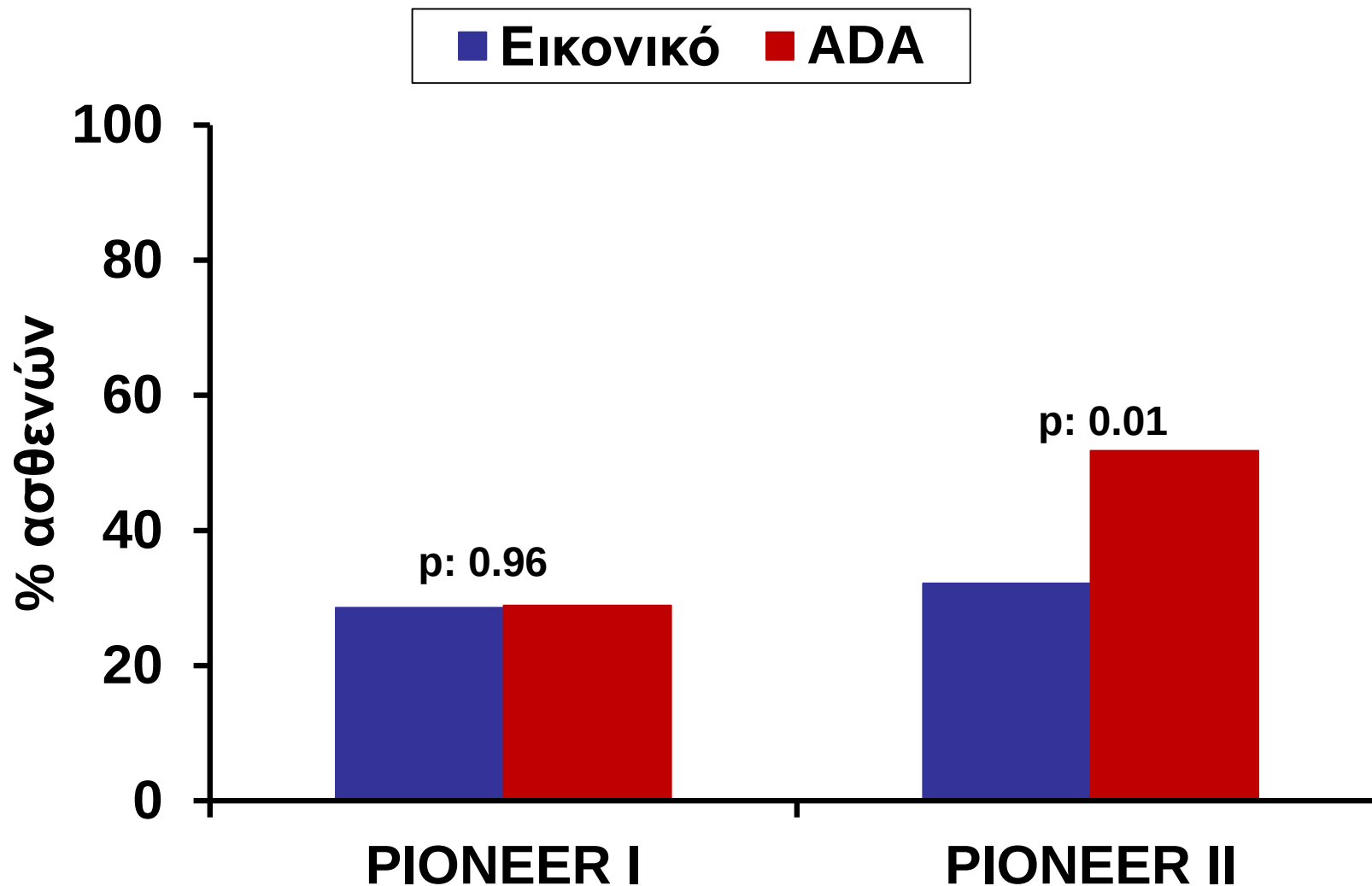
** $p < 0.01$ vs εικονικό

*** $p < 0.001$ vs εικονικό

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ (1)

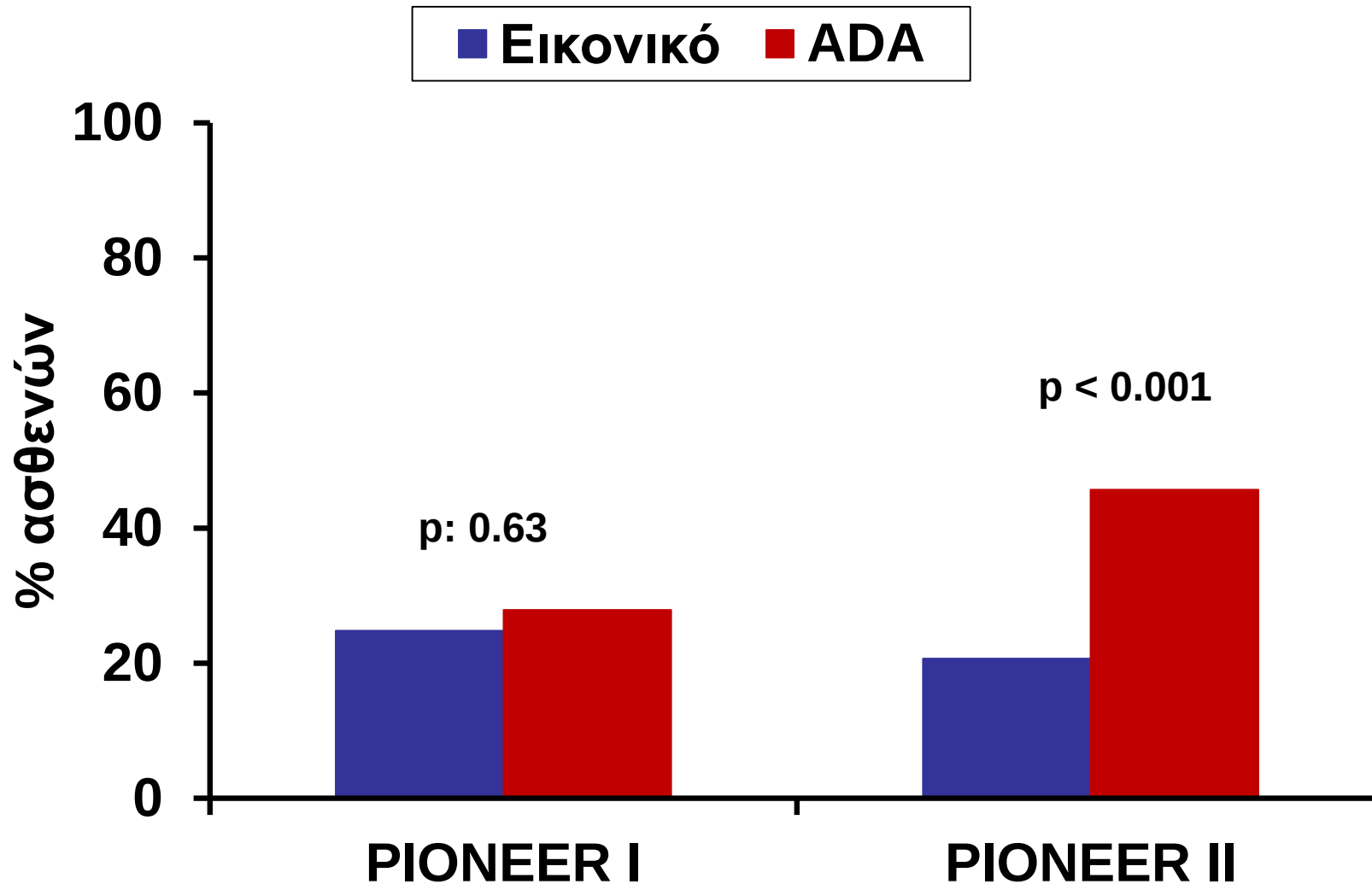
≤2 AN* ΕΒΔΟΜΑΔΑ 12



AN: αποστήματα + φλεγμονώδη οζίδια

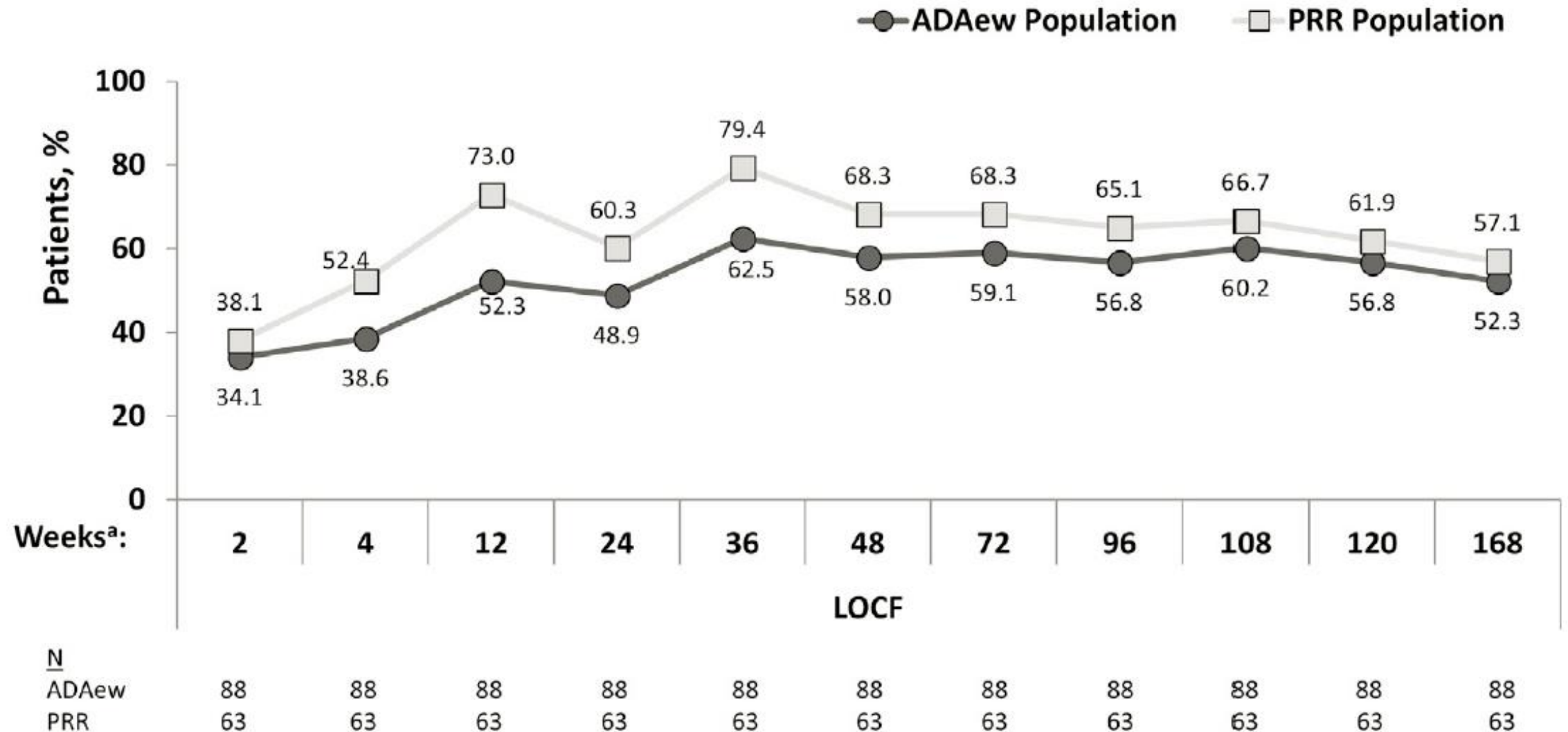
ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ (2)

≥30% ΜΕΙΩΣΗ ΑΛΓΟΥΣ



ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ: HiSCR

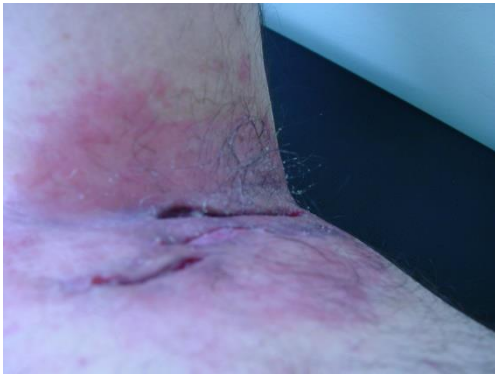
(Zouboulis CC, et al. *J Amer Acad Dermatol* 2019, 80: 60)



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΥΦΕΣΗΣ

- 2005: 28 ετών
- Καταστροφική φλεγμονή με ΑΝΑΙΜΙΑ, ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ, ΑΝΑΠΗΡΙΚΗ ΚΑΡΕΚΛΑ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2006



IFX NOE 2007-ΙΟΥΝ 2011



ΙΟΥΝΙΟΣ 2016



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΕΡΙΚΗΣ ΑΡΧΙΚΗΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ

Έναρξη



Εβδομάδα 12



Εβδομάδα 36



Σύνολο υπό παρακολούθηση= 512

Αποκλεισμός= 262

- <1 έτος παρακολούθηση= 75
- Ατελή δεδομένα= 17
- Hurley I ΣΙ= 170

Ασθενείς Hurley II/III= 250

Σύνολο επισκέψεων= 2.951

Αποκλεισμός= 1.740

- Ατελή δεδομένα= 450
- Hurley I ΔΙ= 1,290

Επισκέψεις προς ανάλυση= 1.211

Καταγεγραμμένες εξάρσεις= 576

Θεραπεία ως εξωτερικοί
ασθενείς= 476

Ανάγκη νοσηλείας= 100
Συνολικές ημέρες νοσηλείας= 1060

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΑΠΑΝΩΝ

Αντιβιοτικά για εξάρσεις¹

- Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1g x 3
- Μοξιφλοξασίνη 400mg x 1
- 7 ημέρες= €14.80

Αναλγητικά²

- Παρακεταμόλη/καφεΐνη ή ΜΣΑΦ
- 7 ημέρες = €15.00

Είδη καθαριότητας³

- Πάνες, γάντια, αντισηπτικά x 7 ημέρες
- €7.52, €1.60 και €2.88 αντίστοιχα

Απώλεια εργασίας⁴

- Μέσος καθαρός μισθός €1.000/μήνα
- Ημερήσια αποζημίωση €40/ημέρα.
- Διάμεση απουσία 4.7 ημέρες/έξαρση
- €229.80

Αδαλιμουμάμπη⁶ (ΕΟΠΥΥ) €347.44

Νοσήλεια⁵

- Κυτταρίτιδα χωρίς συστηματικές επιπλοκές
- €200.50/ημέρα + €20/ημέρα αποζημίωση

1. www.skroutz.gr

2. www.galinos.gr

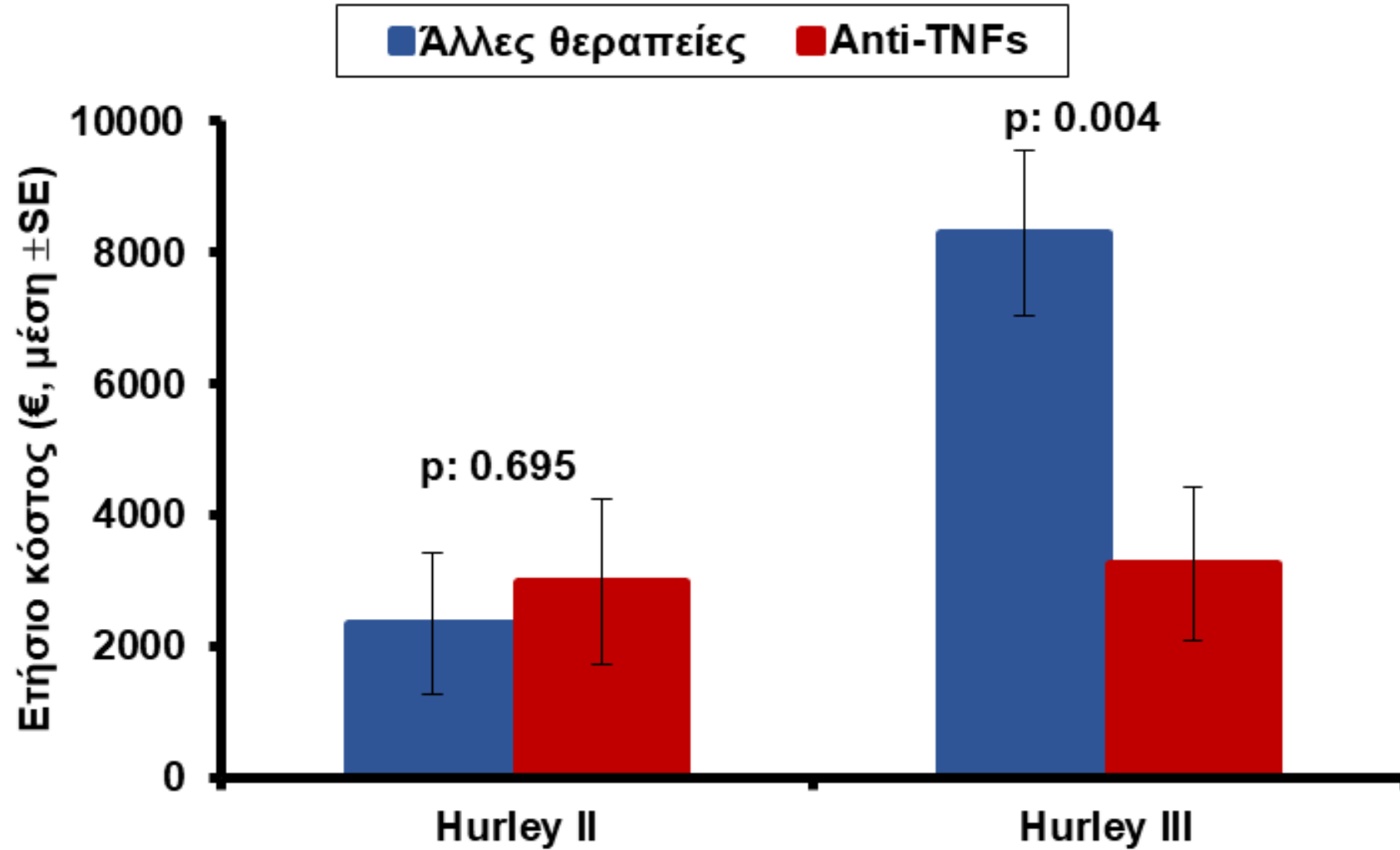
3. <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/drugs/hibitane>

4. <http://kepea.gr/aarticle.php?id=144>

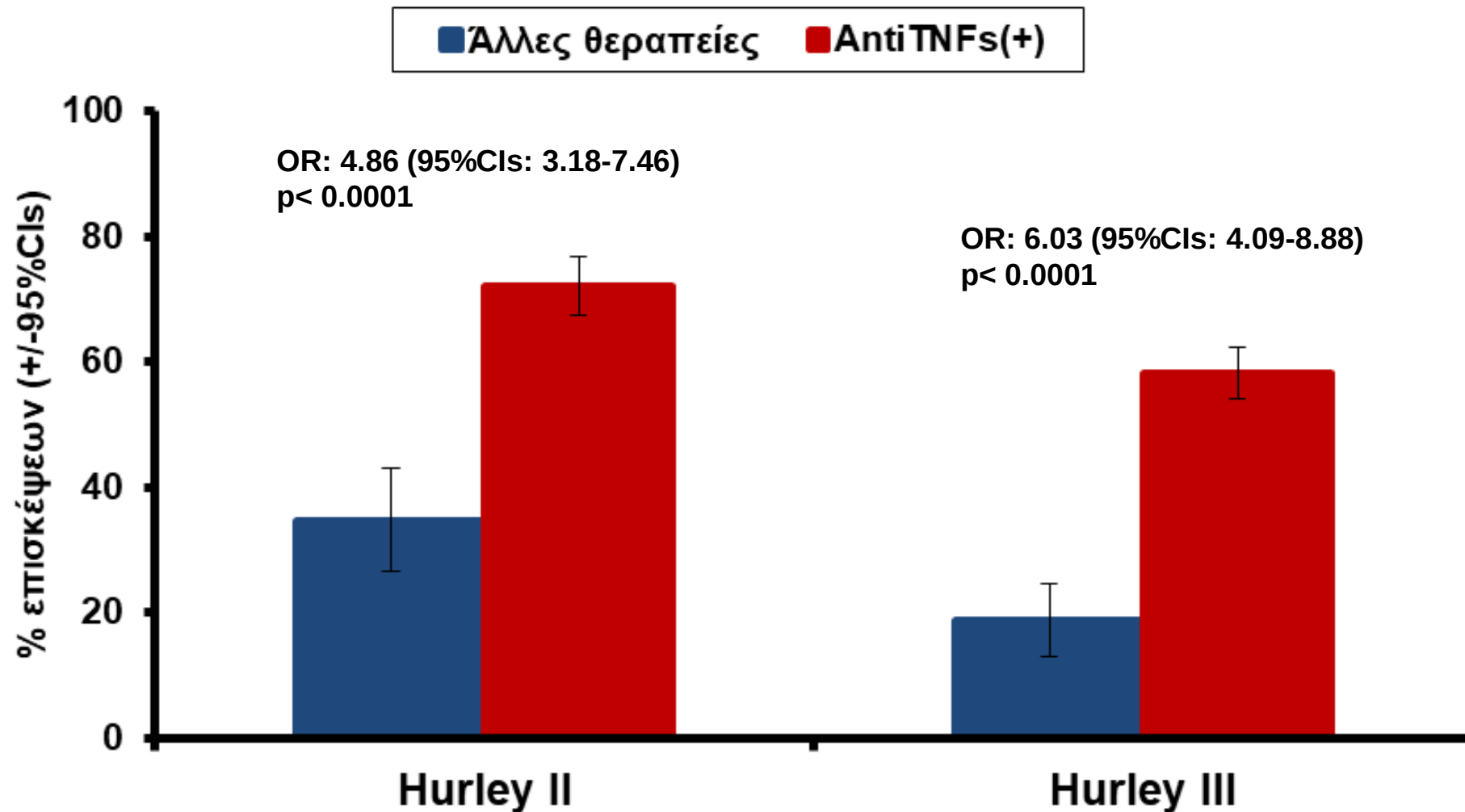
5. <http://www.moh.gov.gr/articles/ken-eswteriko/1079-nea-lista-ken-apo-1-3-2012-kostos-mdn?fdl=3572>

6. Regulation of matters relating to the National Health System, pharmaceuticals, pharmacies, and other provision

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΤΗΣΙΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ HURLEY III



ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Νόσημα αυτο-φλεγμονώδες;;;
- Σημειακός επιπολασμός 0.8-1.5%
- ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ: βιολογική θεραπεία

ΑΝΤΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗ

- Σημαντικός περιορισμός δαπανών μέσω μείωσης των εξάρσεων
- Φαρμακο-οικονομική ωφέλεια μεγαλύτερη σε ασθενείς σταδίου Hurley III
- Ανάλογη κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς σταδίων Hurley II και III
- Βελτίωση συνολικής ποιότητας ζωής >6 μήνες

Η ΟΜΑΔΑ ΜΑΣ



Θεοδώρα Κάννη, MD, PhD

Μαρία Αργυροπούλου, MD

Βασιλική Τζανετάκου, MD, PhD

Δήμητρα Στρεγιανού, MD

Χριστίνα Δαμούλαρη, MD

Μαρία Λαμπροπούλου, MD

Σοφία Κτενά

abbvie

inflaRx



Interleukin Foundation
Established 2009



Hellenic Institute for the Study of Sepsis



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥΣ