

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΛΛΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΜΠΕΦΟΝ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ"**

ΨΩΡΙΑΣΗ

- Χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος, πιθανή συνύπαρξη αρθρίτιδας (25%) και συγκεκριμένη συνοσηρότητα
- Υποτροπιάζουσα και διαλείπουσα πορεία
- Ποιότητα ζωής και ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις προσδιορίζουν την ανάγκη για **άμεση, αποτελεσματική θεραπεία και μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου.**
- Φωτοθεραπεία και παραδοσιακές συστηματικές θεραπείες (CsA, MTX, ρετινοειδή) είναι αποτελεσματικές, αλλά σχετίζονται με τοξικότητα σε παρατεταμένη χρήση.
- Οι νεότερες βιολογικές θεραπείες αφορούν μόρια που εμποδίζουν στοχευμένα, συγκεκριμένα μονοπάτια στην παθογένεια της ψωρίασης και αποτελούν εναλλακτική θεραπεία σε σοβαρές μορφές ψωρίασης.

ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

- **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ**
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ/ ΣΝ

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΟΠΑΘΕΙΑ

ΑΕΕ

- **ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ**
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

ΔΙΑΒΗΤΗΣ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Wu et al J Drugs Dermatol. 2008;373-7.

Mrowietz U et al, Arch Dermatol Res 2006;248(7): 309-19.

Gottlieb AB et al., J Dermatol Treat. 2008;19(1):5-21

Han C et al., J Rheumatol.2006 Nov;33(11):2167-72

Ludwig RJ et al., Br J Dermatol 2007;156(2):271-6

ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΕΚΤΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ

- **ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**
N.Chron

Χρόνια αποφρακτική
πνευμονοπάθεια

Ψωριασική αρθρίτις

- **ΑΛΛΑ**

Αγχος

Κατάθλιψη

Γαστροοισοφαγική
παλινδρόμηση

Πόνος

Διαταραχές ύπνου

Wu Y et al., J Drugs Dermatol 2008;7(4):373-7

Mrowietz U et al., Arch Dermatol Res 2006; 298(7):309-19

Gottlieb AB et al., J Dermatol Treat 2008;19(1):5-21

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

- (α) PASI>10 ή BSA 10% και DLQI>10 όταν το PASI δεν είναι διαθέσιμο

ΚΑΙ

- (β) Ένα τουλάχιστον από τα επόμενα
 - (i) αντένδειξη για φωτοθεραπεία ή άλλη συστηματική θεραπεία λόγω τοξικότητας
 - (ii) δυσανεξία σε κλασσική συστηματική θεραπεία
 - (iii) αναποτελεσματικότητα σε κλασσική συστηματική θεραπεία
 - (iv) συνοσηρότητα που εμποδίζει τη χρήση κλασσικής συστηματικής θεραπείας
 - (v) συνύπαρξη σοβαρής, ασταθούς, επικίνδυνης για τη ζωή νόσου.

**Διαθέσιμες
βιολογικές
θεραπείες στην
Ελλάδα**

```
graph TD; A[Διαθέσιμες βιολογικές θεραπείες στην Ελλάδα] --> B[Ανταγωνιστές TNF]; A --> C[Ανταγωνιστές IL]; B --> D[INFLIXIMAB]; B --> E[ETANERCEPT]; B --> F[ADALIMUMAB]; C --> G[USTEKINUMAB];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a light blue box with a 3D effect containing the text 'Διαθέσιμες βιολογικές θεραπείες στην Ελλάδα'. A vertical line descends from this box and splits into two horizontal lines. The left horizontal line connects to a purple box with a 3D effect containing 'Ανταγωνιστές TNF'. The right horizontal line connects to a purple box with a 3D effect containing 'Ανταγωνιστές IL'. From the bottom of the 'Ανταγωνιστές TNF' box, a vertical line descends and splits into three horizontal lines, each connecting to a teal box with a 3D effect. These boxes contain the names 'INFLIXIMAB', 'ETANERCEPT', and 'ADALIMUMAB' from left to right. From the bottom of the 'Ανταγωνιστές IL' box, a vertical line descends and connects to a single teal box with a 3D effect containing the name 'USTEKINUMAB'.

**Ανταγωνιστές
TNF**

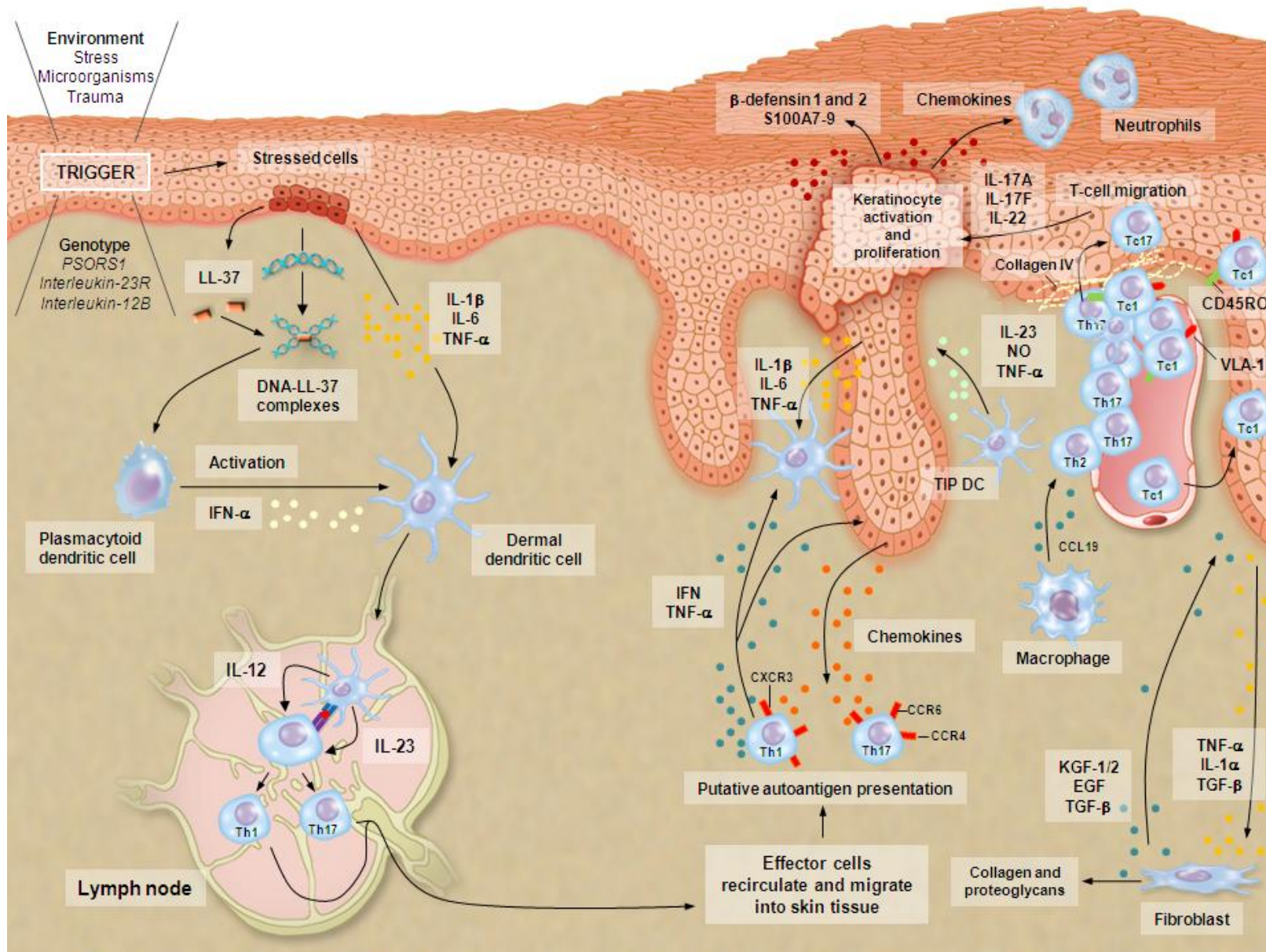
**Ανταγωνιστές
IL**

INFLIXIMAB

ETANERCEPT

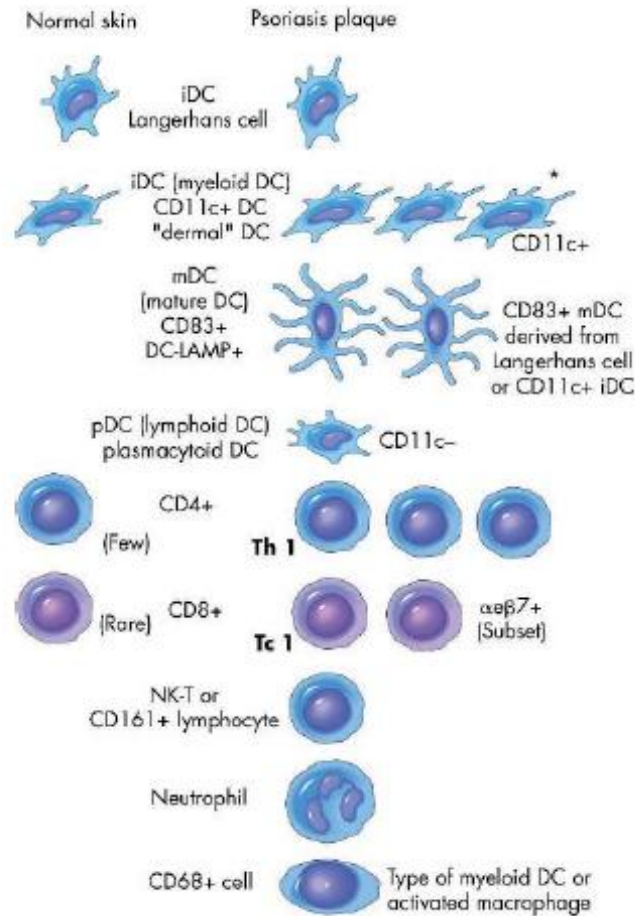
ADALIMUMAB

USTEKINUMAB



Nestle FO, et al. N Engl J Med.2009;361(5):496-509

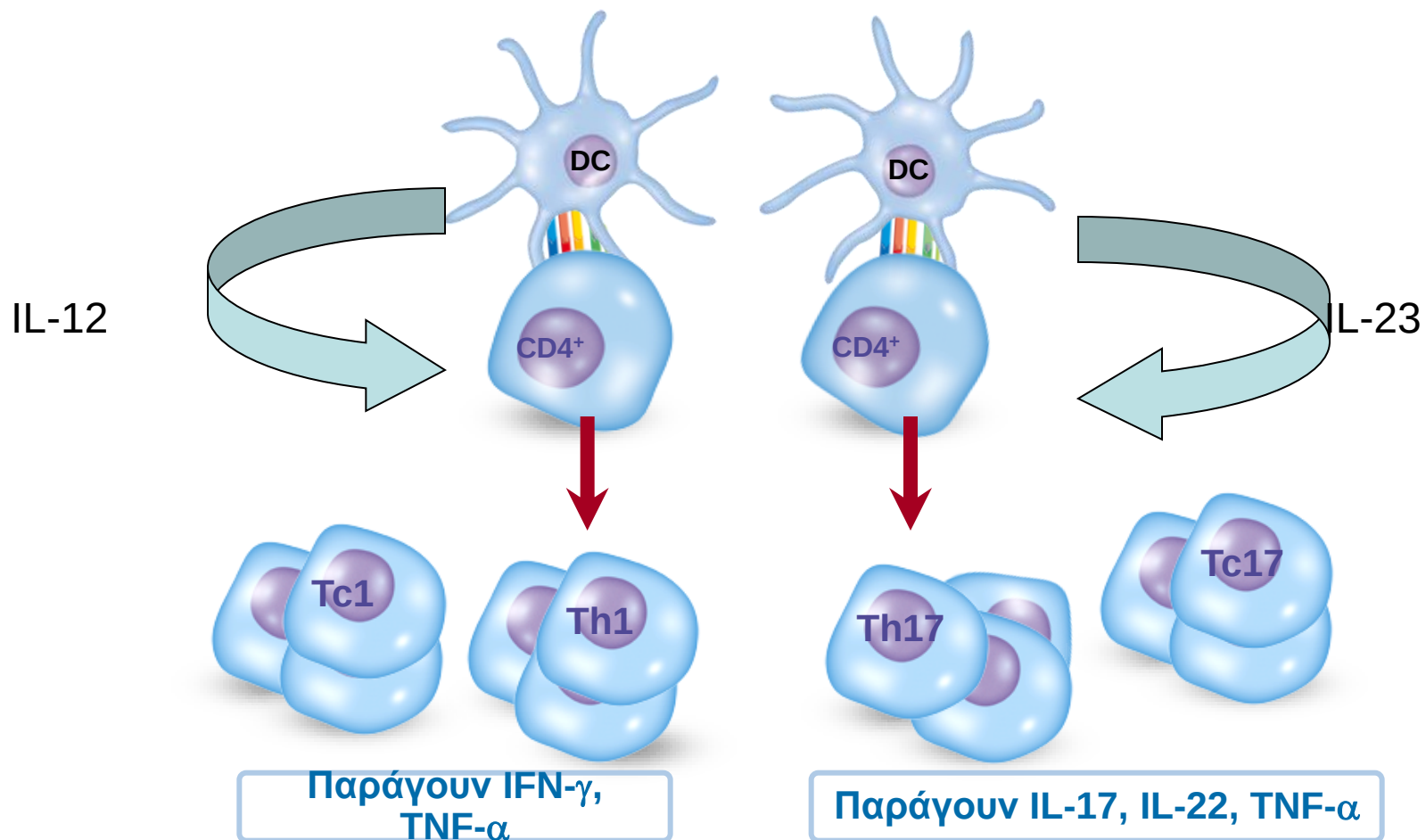
ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ – ΨΩΡΙΑΣΙΚΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ



ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

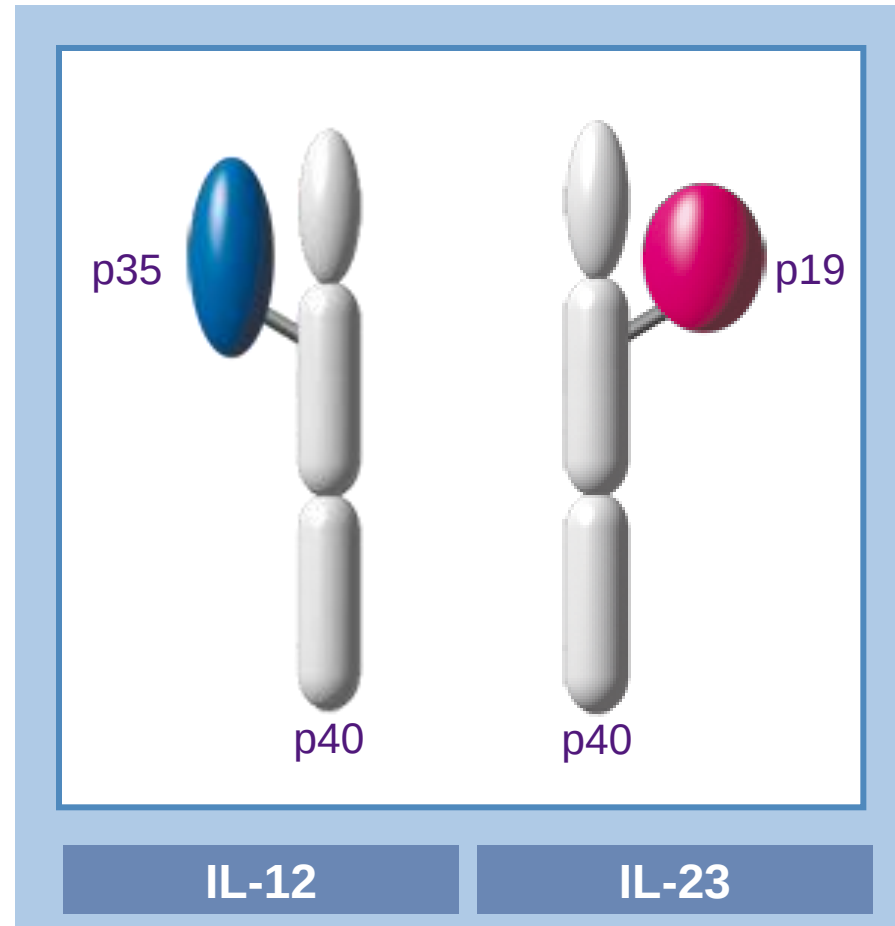
- TNF- α
- IFN- γ
- IFN- α
- GM-CSF.
- IL-1,IL-2, IL-6,IL-8
- IL-12 Επαυξάνει την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των T κυττάρων διεγείροντας την ωρίμανση των Th-1 κυττάρων
- EGF family
- VEGF
- FGF
- NGF
- Endothelin 1
- IL-23 Προτρέπει στην παραγωγή των Th-17 κυττάρων , ενεργοποιεί την διαδικασία μεταγραφής του πυρηνικού STAT-3, αυξάνει τα επίπεδα IL-17 και IL-22, προκαλεί έντονη ακάνθωση και μικτή διήθηση.
- IL-22
- IL-17.

Παραγωγή Th1 – Th17 κυττάρων



IL-12 και IL-23

- Οι κυτταροκίνες IL-12 και IL-23 είναι δομικά σχετιζόμενα ετεροδιμερή με κοινή υπομονάδα p40¹ (40 kD)
- Η υπομονάδα p40 έχει αναγνωριστεί ως ένας δυνητικός θεραπευτικός στόχος για τη θεραπεία της ψωρίασης²

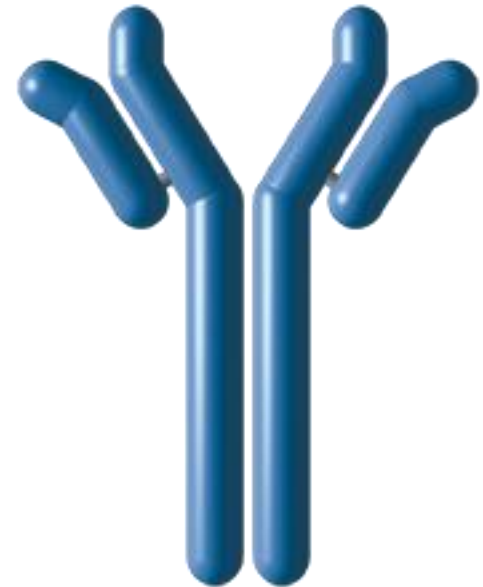


USTEKINUMAB

- **Δομή**
Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα
- **Στόχος**
Υπομονάδα p40 των IL-12 και IL-23
- **Πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης**
Παρεμποδίζει την σύνδεση των IL-12 και IL-23 στους IL-12Rβ1 υποδοχείς στην επιφάνεια των Τ κυττάρων

Αναστέλλει την ενδιάμεση ενεργοποίηση των IL-12 και IL-23 και τη διαφοροποίηση των CD4⁺ Τ κυττάρων, διακόπτοντας την μετάδοση του ενδοκυττάριου σήματος και την αλυσιδωτή σειρά αντιδράσεων που σχετίζονται με τη δημιουργία της ψωρίασης

Human anti-p40



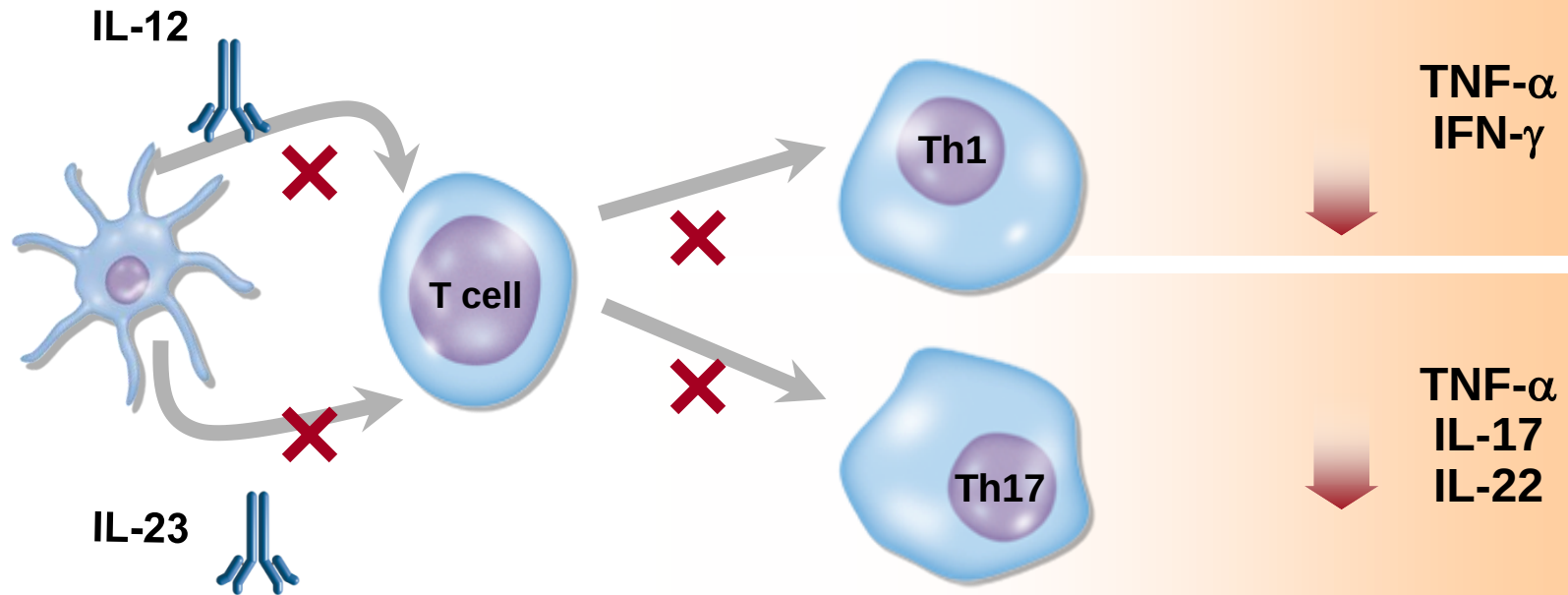
Human IgG₁

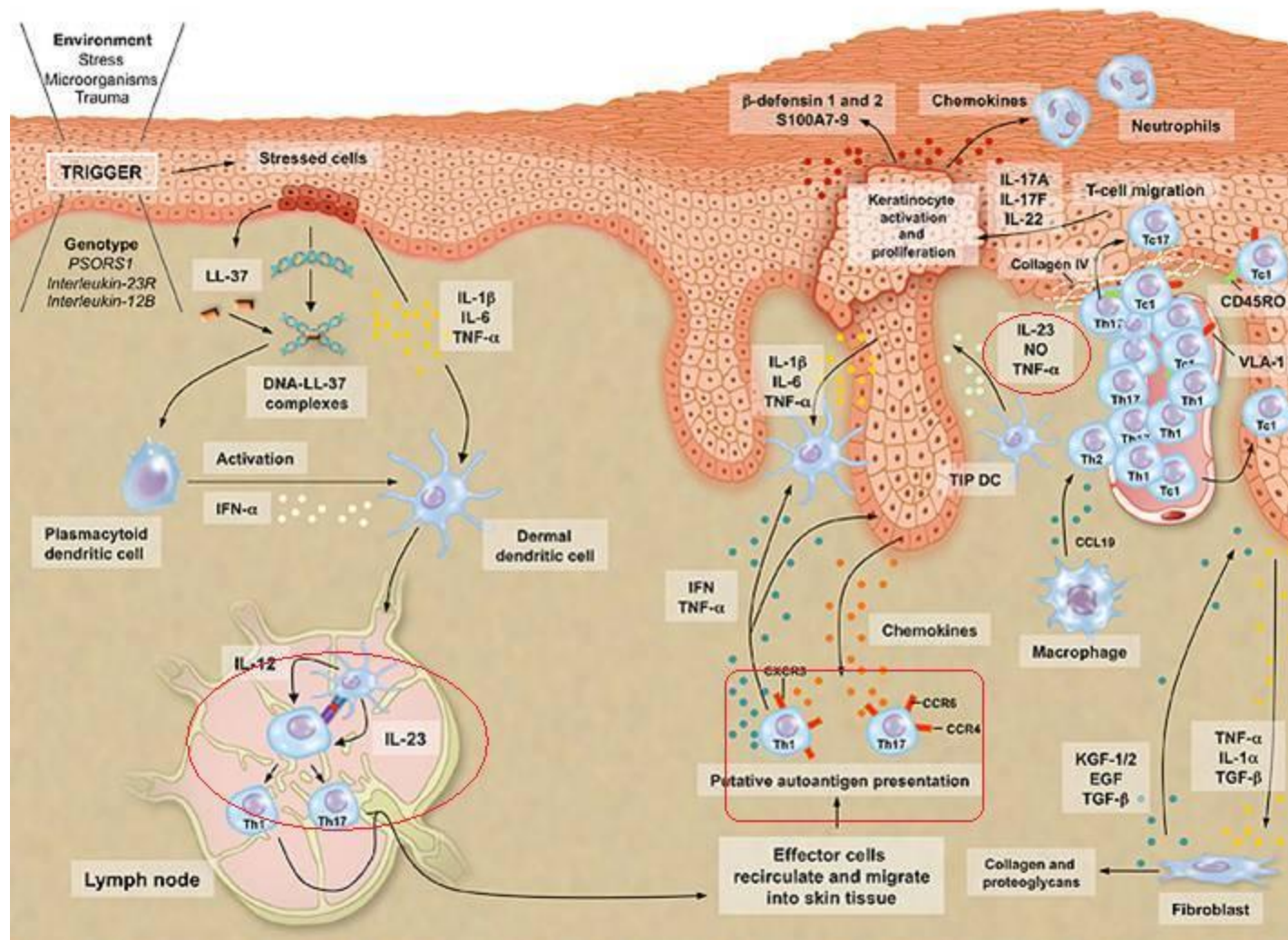
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ USTEKINUMAB

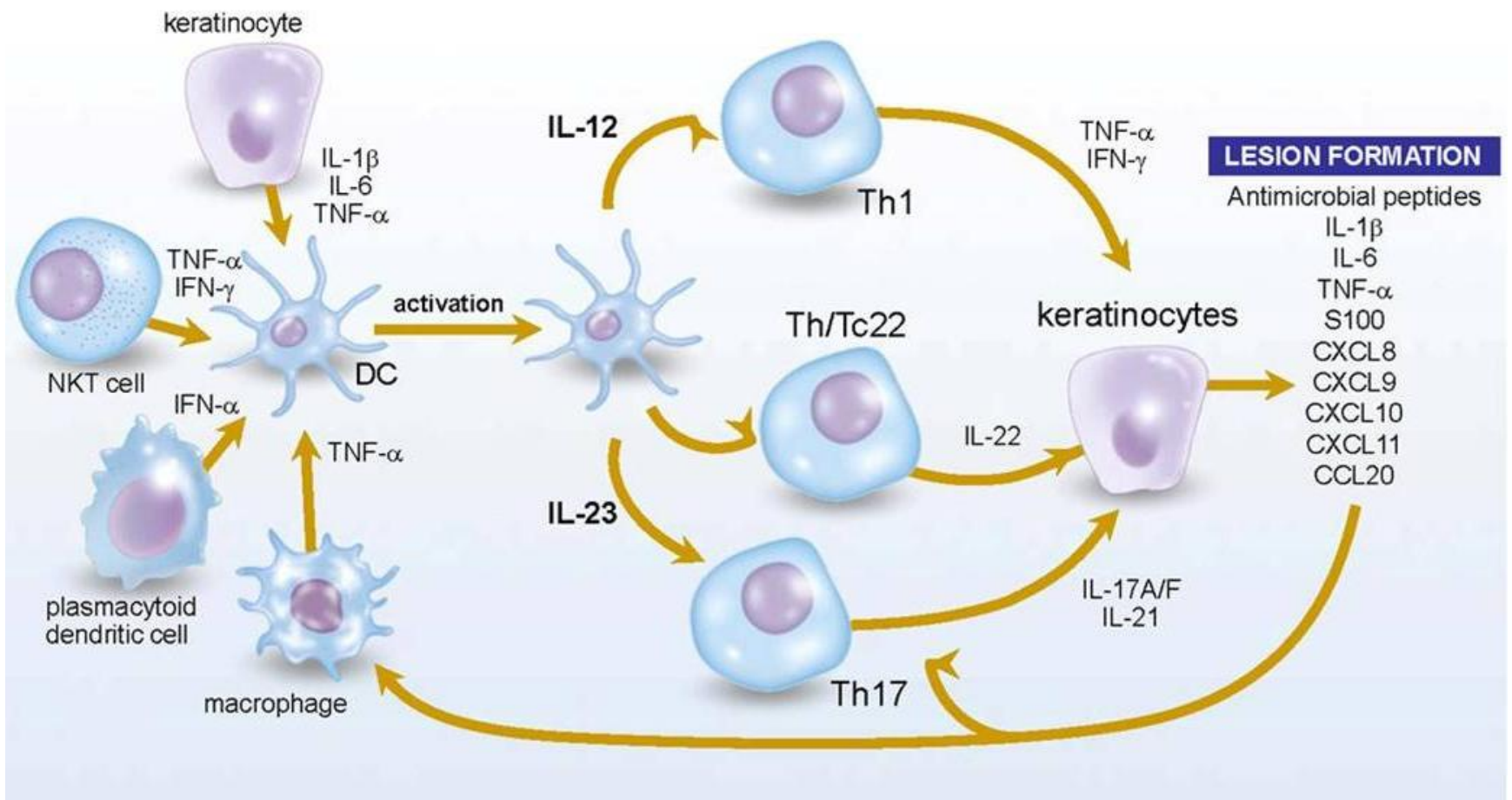
Σύνδεση με υπομονάδα p40 με
αποτέλεσμα μείωση της σύνδεσης των
IL-12, IL-23 με τους κυτταρικούς
υποδοχείς

Μείωση διαφοροποίησης
και πολλαπλασιασμού
των Th1, Th17.

Μείωση της παραγωγής
κυτοκινών







USTEKINUMAB

- **Κυρίως επηρεάζει την επίκτητη κυτταρική ανοσία**
- **Άτομα με εκ γενετής ανεπάρκεια του γονιδίου p40 ή της κοινής υπομονάδας του υποδοχέα των IL-12/IL23 (IL-12Rβ1) παρουσιάζουν ευαισθησία σε στενό φάσμα λοιμώξεων (μυκοβακτηριδιακές, σαλμονέλα)¹.**
- **Οι κλινικές μελέτες δεν παρουσιάζουν αύξηση των λοιμώξεων ή των κακοηθειών σε χορήγηση μακράς διάρκειας (στοιχεία έως 18 μήνες)²**

Leonardi C et al Lancet 2008;371: 1665-74.
Document for ustekinumab (CNTO1275), p.73

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ USTEKINUMAB ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

- < 100 kg
45mg sc → εβδομάδες 0, 4 και ανά 12 εβδομάδες στη συνέχεια
- > 100 kg
90mg sc → εβδομάδες 0, 4 και ανά 12 εβδομάδες στη συνέχεια

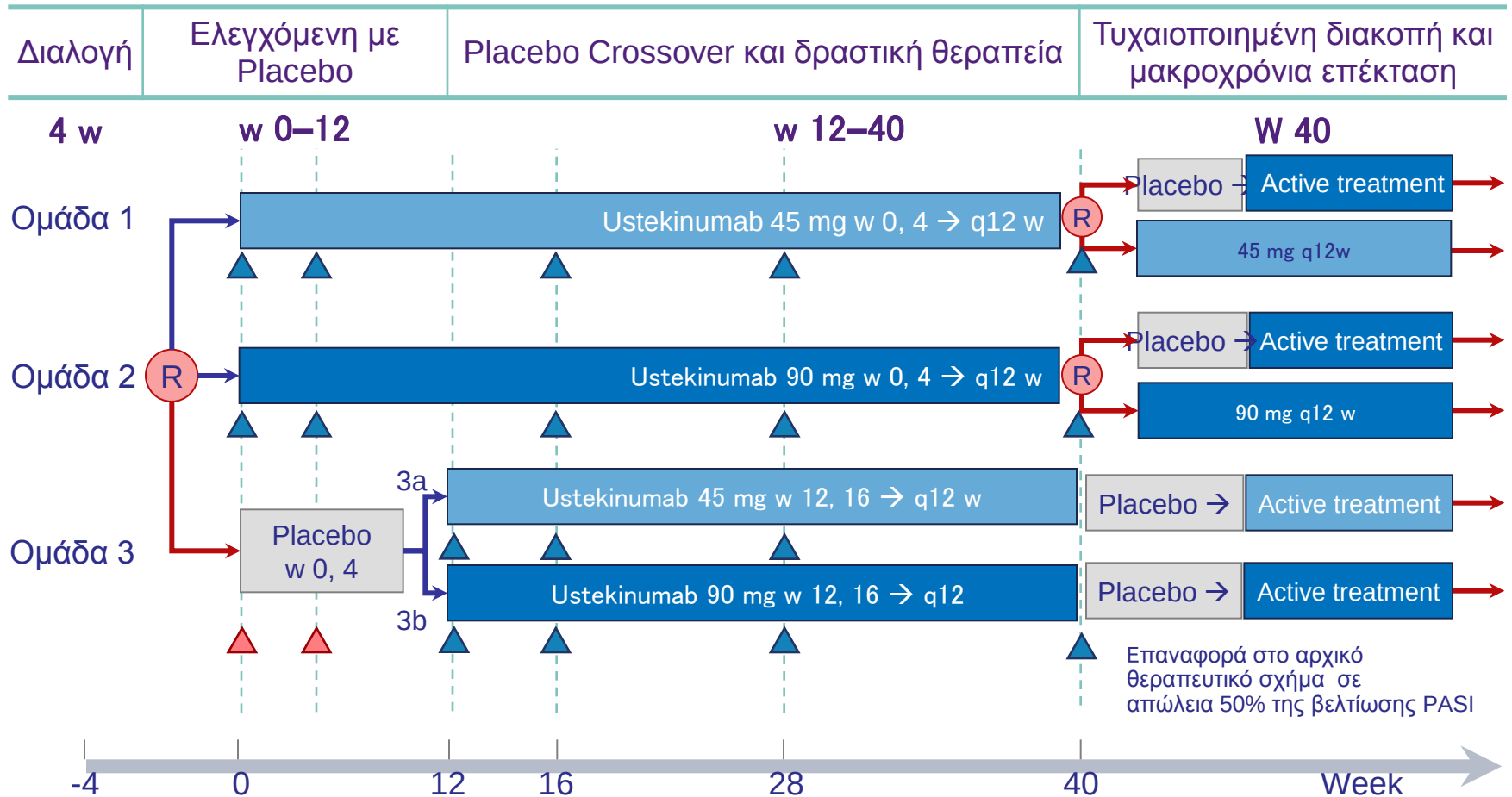
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΠΡΟ, ΚΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Προ θεραπείας:
 - Αποκλεισμός οξείας λοίμωξης
 - Αποκλεισμός φυματίωσης
 - Αποκλεισμός HIV λοίμωξης και ιογενούς ηπατίτιδας
 - Αντισύλληψη και αποφυγή εγκυμοσύνης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
 - Ενημέρωση ασθενών για την πιθανότητα σοβαρών, άτυπων λοιμώξεων και εκπαίδευσή τους για άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας σε περίπτωση συμπτωματολογίας
- Κατά τη θεραπεία
 - Παρακολούθηση για λοιμώξεις, σε υποψία λοίμωξης χορήγηση θεραπείας, προσωρινή διακοπή θεραπείας με ustekinumab
 - Διακοπή θεραπείας σε περίπτωση εγκυμοσύνης
- Μετά τη διακοπή της θεραπείας
 - Καμμία διαδικασία δεν απαιτείται

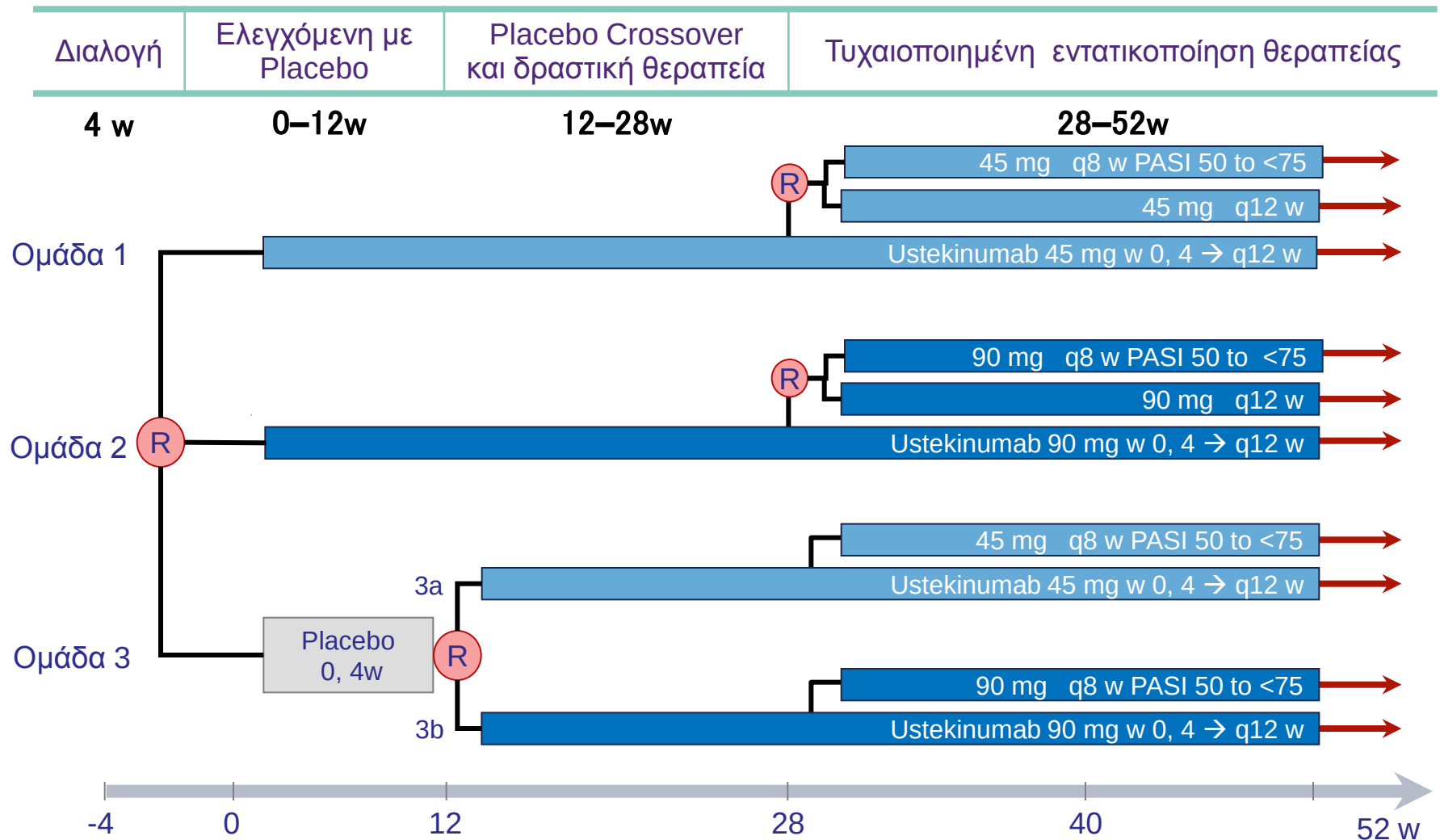
ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- **6-12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ** ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
- **ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ 24 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ** ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

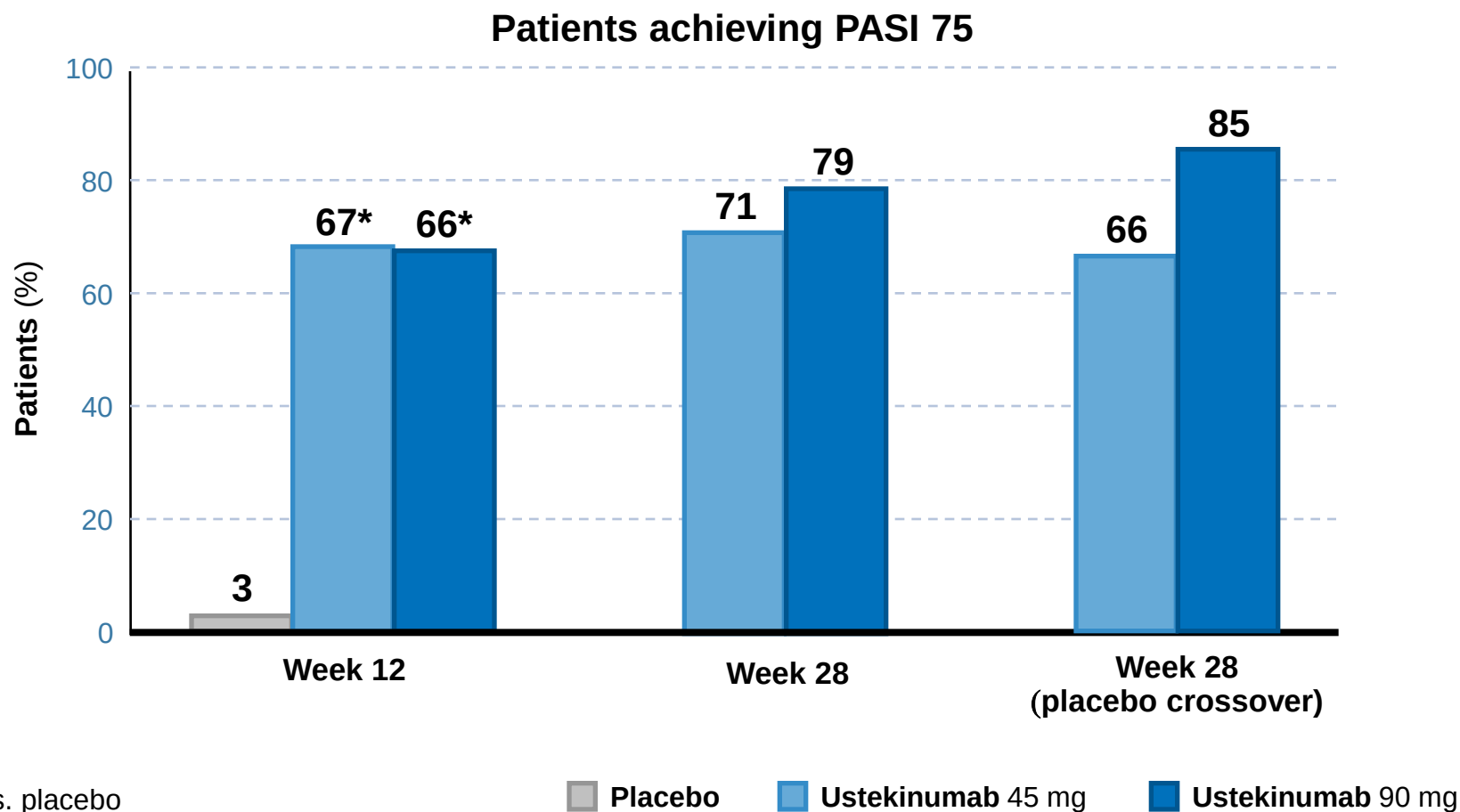
PHOENIX 1, φαση III, 766 ασθενείς



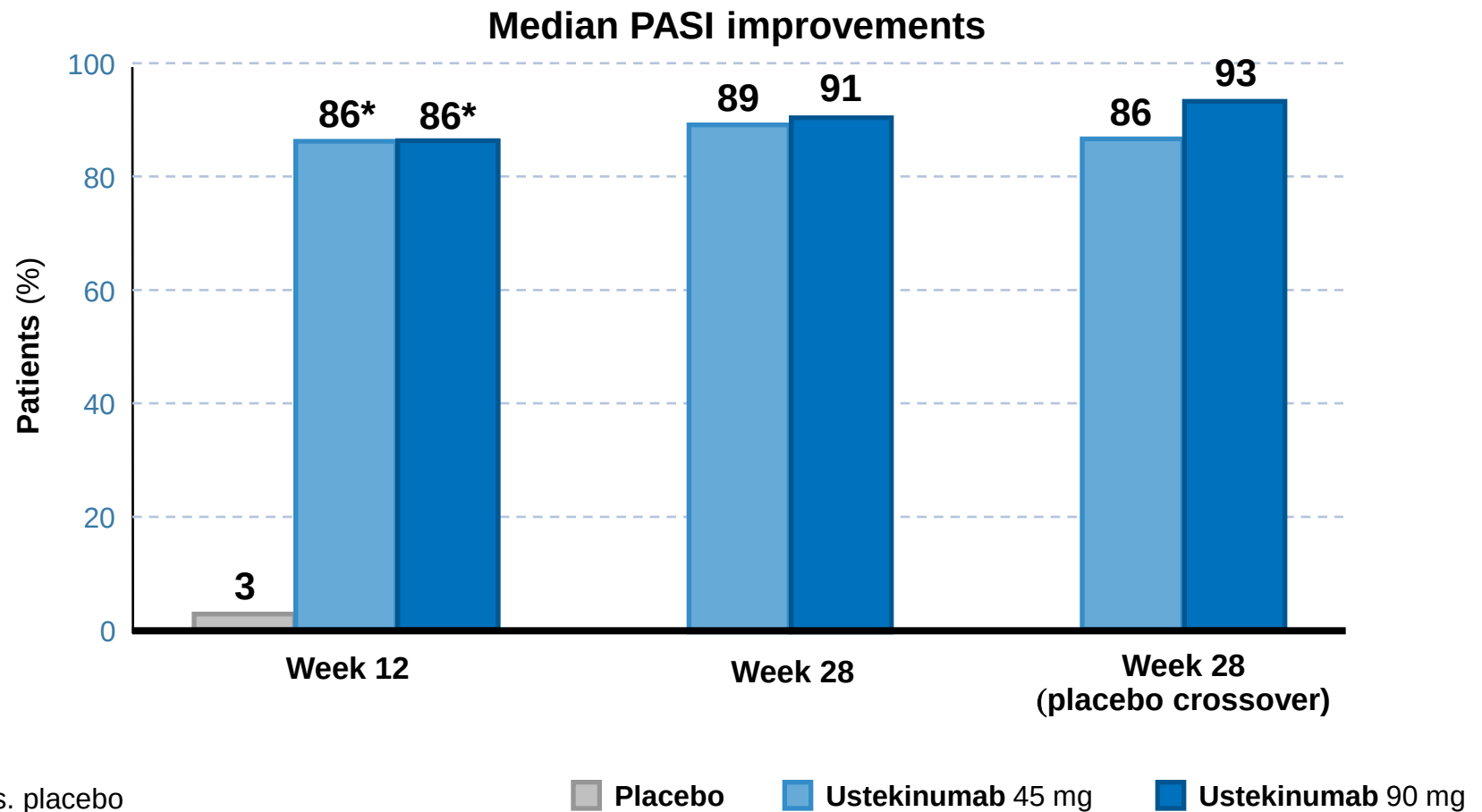
PHOENIX 2, φάση III



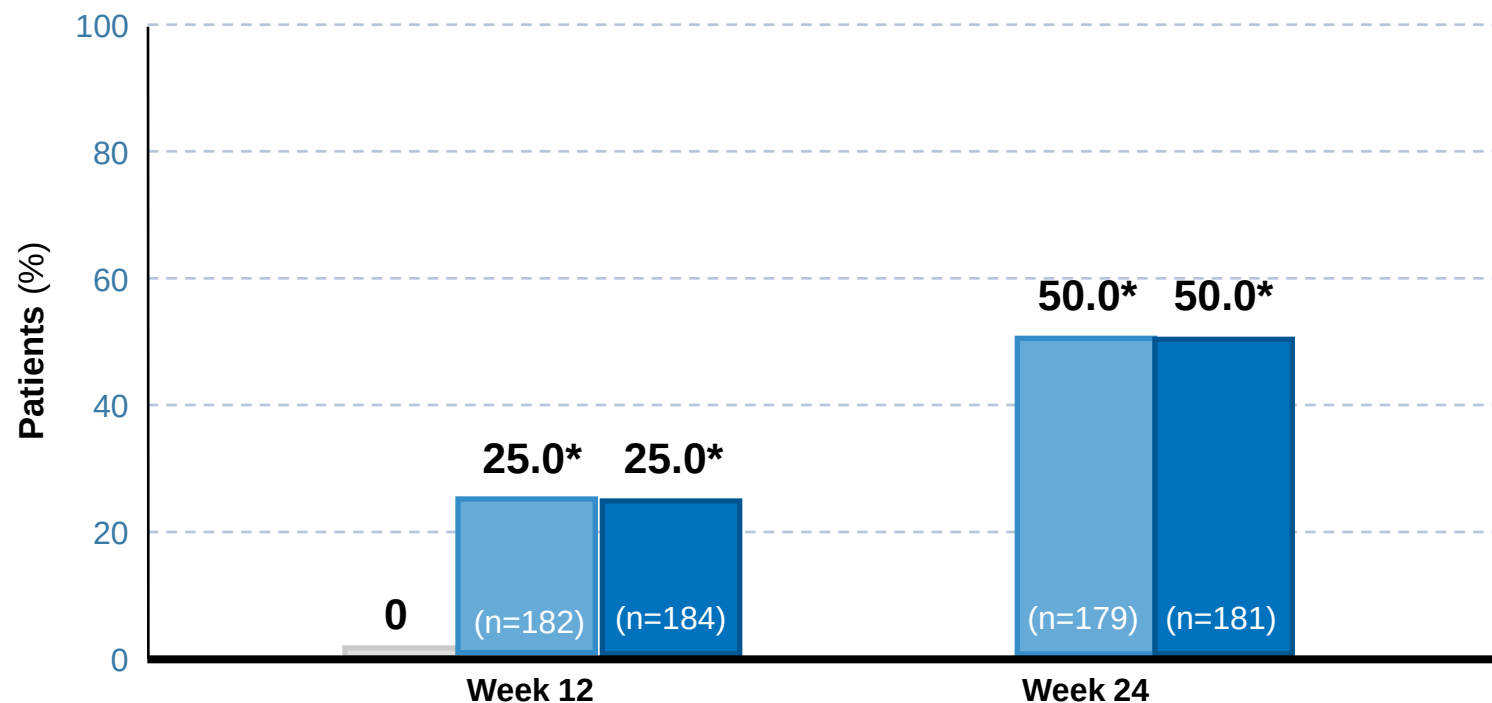
PHOENIX 1 - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ PASI 75



PHOENIX 1 - ΜΕΣΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ PASI



ΔΙΑΜΕΣΗ % ΒΕΛΤΙΩΣΗ NAPSΙ



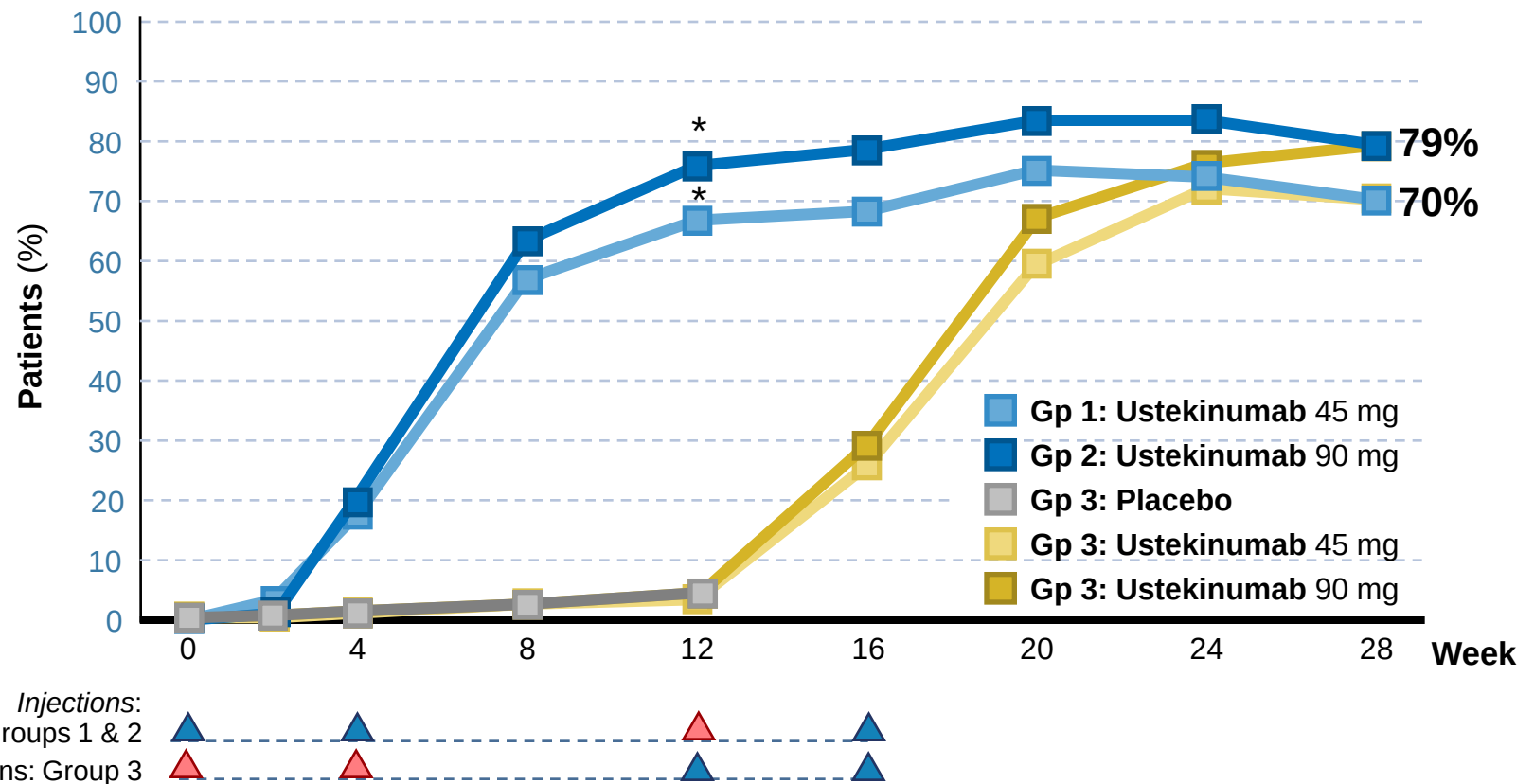
*p≤0.001 vs placebo

■ Placebo

■ Ustekinumab 45 mg

■ Ustekinumab 90 mg

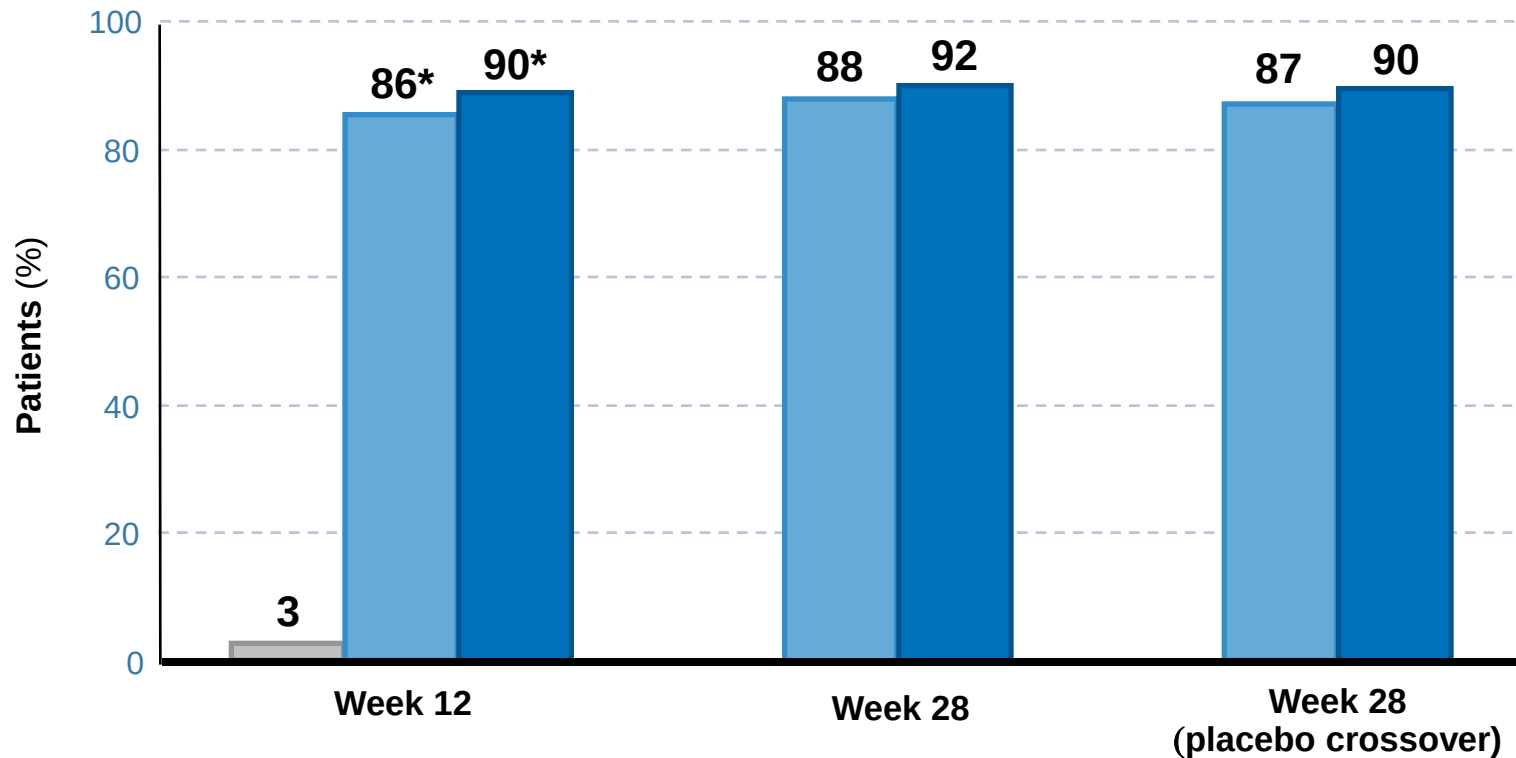
PHOENIX 2 – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ PASI 75



*p<0.001 vs. placebo at Week 12 (primary endpoint)

▲ Ustekinumab injections
▲ Placebo injections

PHOENIX 2 – ΜΕΣΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ PASI



*p<0.001 vs placebo

Placebo

Ustekinumab 45 mg

Ustekinumab 90 mg

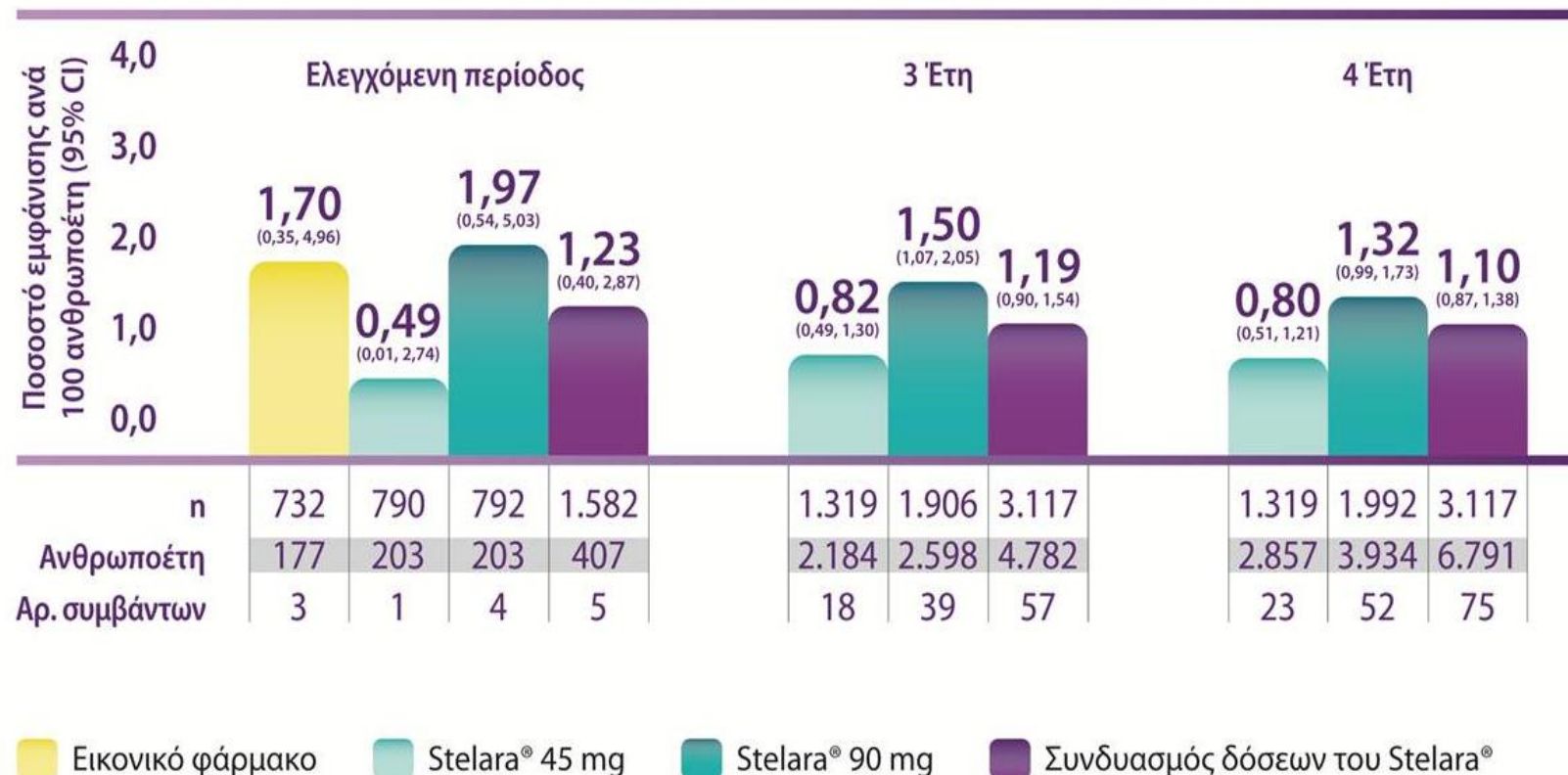
<u>ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ</u>	PHOENIX 1 ¹		PHOENIX 2 ²	
Adverse events (AEs) through Week 12	Placebo (n=255)	Ustekinu mab* (n=510)	Placebo (n=410)	Ustekinu mab* (n=820)
≥1 AEs, n (%)	123 (48.2%)	278 (54.5%)	204 (49.8%)	414 (50.5%)
AEs leading to withdrawal of study agent	6 (2.4%)	5 (1%)	8 (2%)	7 (0.9%)
≥1 Serious AEs, n (%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)	8 (2.0%)	13 (1.6%)
≥1 Infection, n (%)	68 (26.7%)	144 (28.2%)	82 (20.0%)	180 (22.0%)
≥1 Serious Infection, n (%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.1%)
≥1 cutaneous cancer, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
≥1 non-cutaneous cancer, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)
≥1 cardiovascular event, n (%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.1%)

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Adverse events (AEs) through Week 12	PHOENIX 1 ¹		PHOENIX 2 ²	
	Placebo (n=255)	Ustekinumab* (n=510)	Placebo (n=410)	Ustekinumab* (n=820)
Upper respiratory tract infection	16 (6.3%)	34 (6.7%)	14 (3.4%)	30 (3.7%)
Nasopharyngitis	22 (8.6%)	47 (9.2%)	29 (7.1%)	58 (7.1%)
Arthralgia	7 (2.7%)	13 (2.5%)	12 (2.9%)	24 (2.9%)
Headache	6 (2.4%)	27 (5.3%)	17 (4.1%)	38 (4.6%)
Cough			7 (1.7%)	7 (0.9%)
Injection site erythema			1 (0.2%)	12 (1.5%)

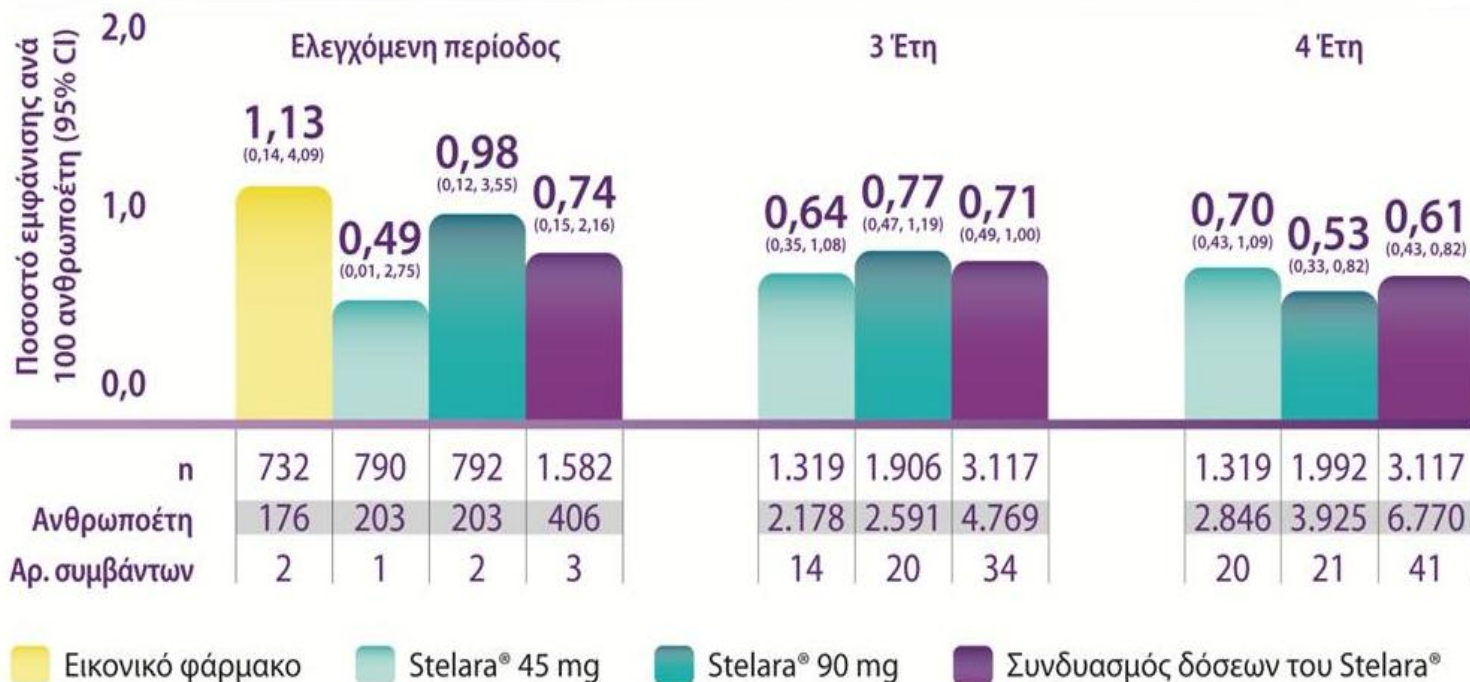
Adverse events (AEs) during long-term therapy (Weeks 40–76)	Maintenance therapy (ustekinumab) (n=161)	Interrupted therapy (placebo) (n=160)
Patients with one or more adverse event (AE)	108 (67.1%)	121 (75.6%)
Common AEs		
- Upper respiratory tract infections	22 (13.7%)	21 (13.1%)
- Nasopharyngitis	16 (9.9%)	17 (10.6%)
- Arthralgia	3 (1.9%)	12 (7.5%)
- Headache	6 (3.7%)	4 (2.5%)
AEs leading to withdrawal of study agent	3 (1.9%)	3 (1.9%)
Patients with one or more serious AE	1 (0.6%)	7 (4.4%)
AEs of special interest		
- Infections	71 (44.1%)	76 (47.5%)
- Serious infections	0 (0%)	2 (1.3%)
- Cutaneous cancer	2 (1.2%)	0 (0%)
- Non-cutaneous cancer	0 (0%)	1 (0.6%)
- Cardiovascular events	0 (0%)	0 (0%)

Σοβαρές λοιμώξεις: αθροιστικό ποσοστό συμβαμάτων ανά 100 ανθρωποέτη³⁸



Προσαρμογή Reich et al.³⁸

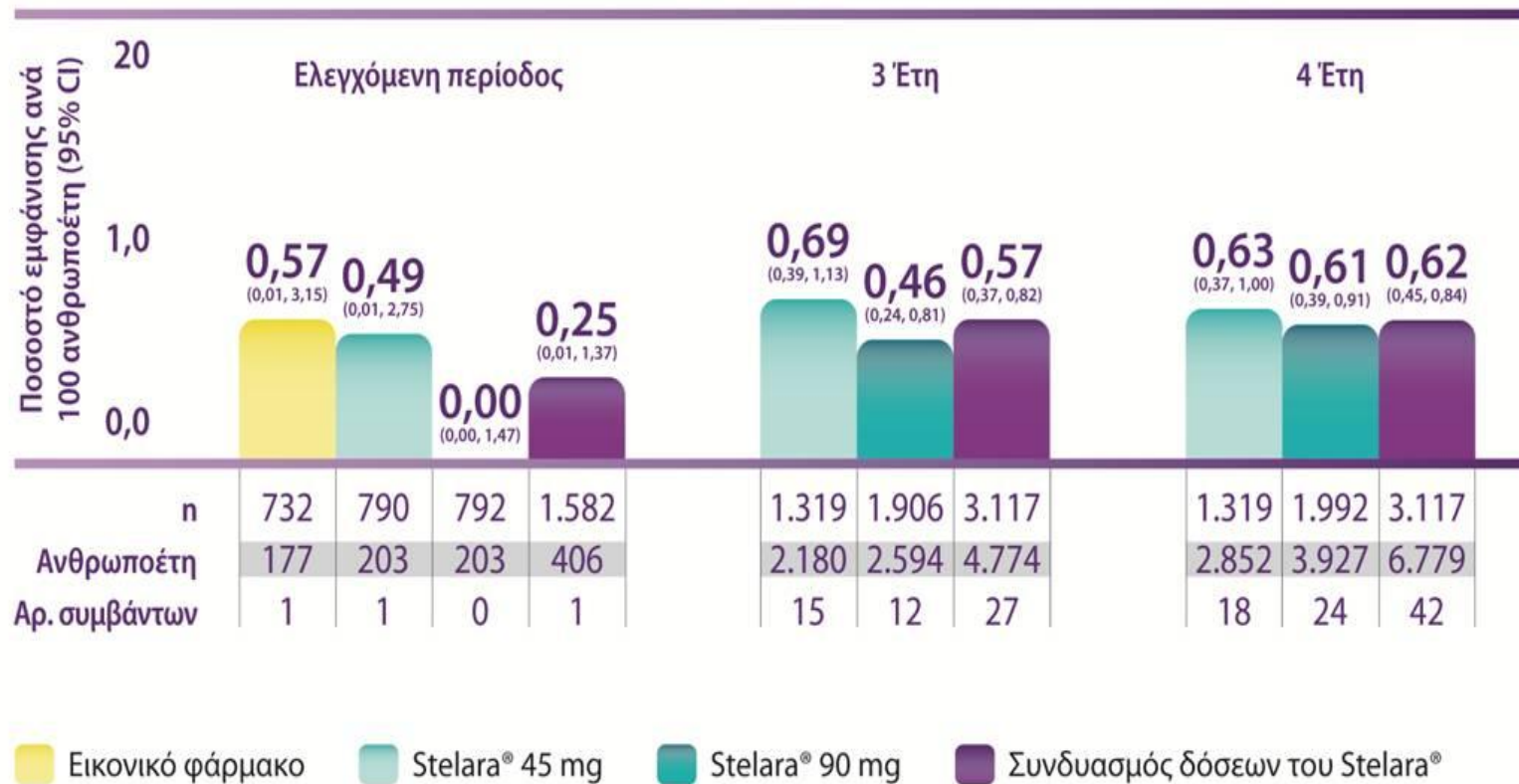
NMSC*: αθροιστικό ποσοστό συμβαμάτων ανά 100 ανθρωποέτη³⁸



Προσαρμογή Reich et al.³⁸

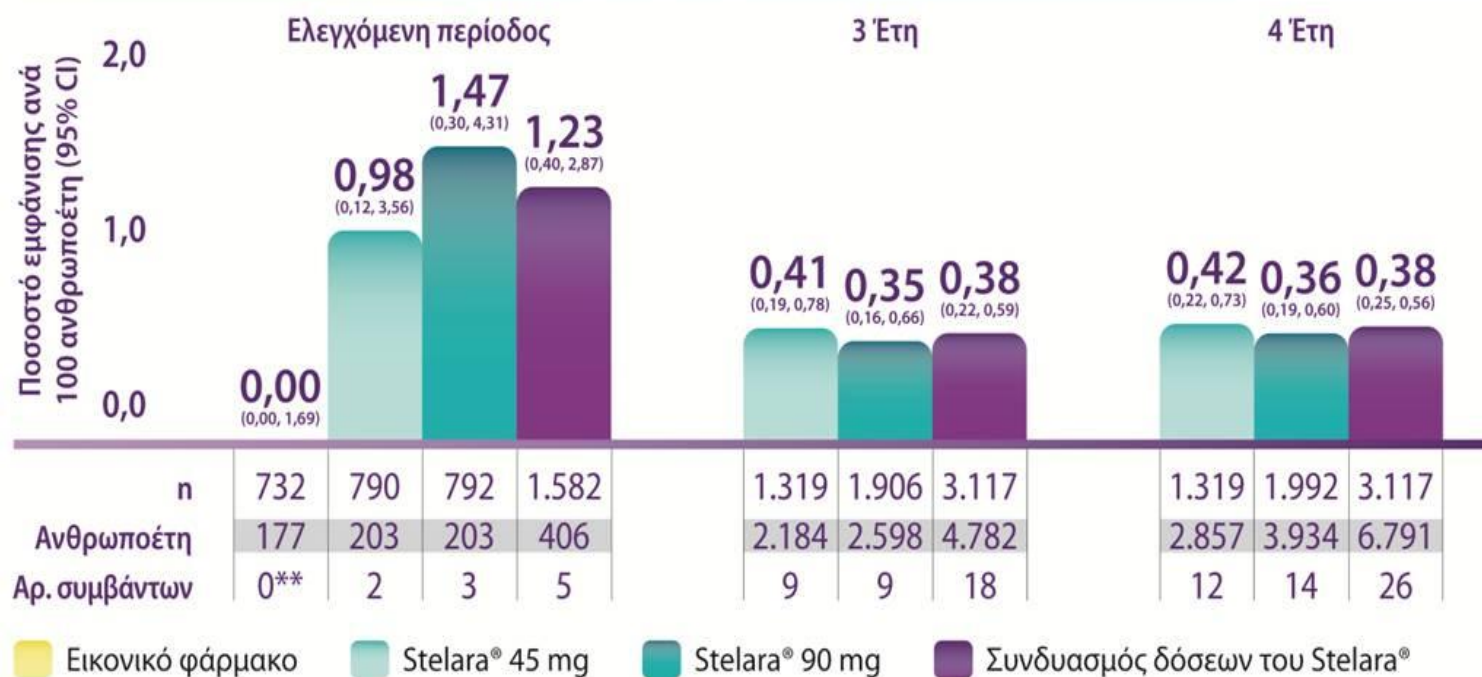
*NMSC: Non-melanoma skin cancer: καρκίνος δέρματος εκτός του μελανώματος.

Κακοήθειες εκτός του NMSC: αθροιστικό ποσοστό συμβαμάτων ανά 100 ανθρωποέτη³⁸



Προσαρμογή Reich et al.³⁸

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα*: αθροιστικό ποσοστό συμβαμάτων ανά 100 ανθρωποέτη³⁸



Προσαρμογή Reich et al.³⁸

*Έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατος από καρδιαγγειακό συμβάν.

** Ασθενής στη μελέτη PHOENIX 2 υπέστη ΕΜ 3 ημέρες μετά την περίοδο ελέγχου 12 εβδομάδων, αλλά δεν έλαβε ποτέ Stelara®.

ORIGINAL ARTICLE

Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: A meta-analysis

JI YING TAN^{1,2}, SHAOHONG LI^{1,2}, KEHU YANG¹, BIN MA¹, WANQIANG CHEN³,
CHENGXI ZHA⁴ & JUNYING ZHANG³

¹Evidence-based Medicine Center, ²Institute of Immunology, ³Institute of Clinical Medicine of Integrated Western and Chinese Medicine and ⁴Institute of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Science, Lanzhou University, Lanzhou, GanSu, China

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis

Gerald G. Krueger, M.D., Richard G. Langley, M.D., Craig Leonardi, M.D.,
Newman Yeilding, M.D., Cynthia Guzzo, M.D., Yuhua Wang, Ph.D.,
Lisa T. Dooley, Dr.P.H., and Mark Lebwohl, M.D.,
for the CNTO 1275 Psoriasis Study Group*

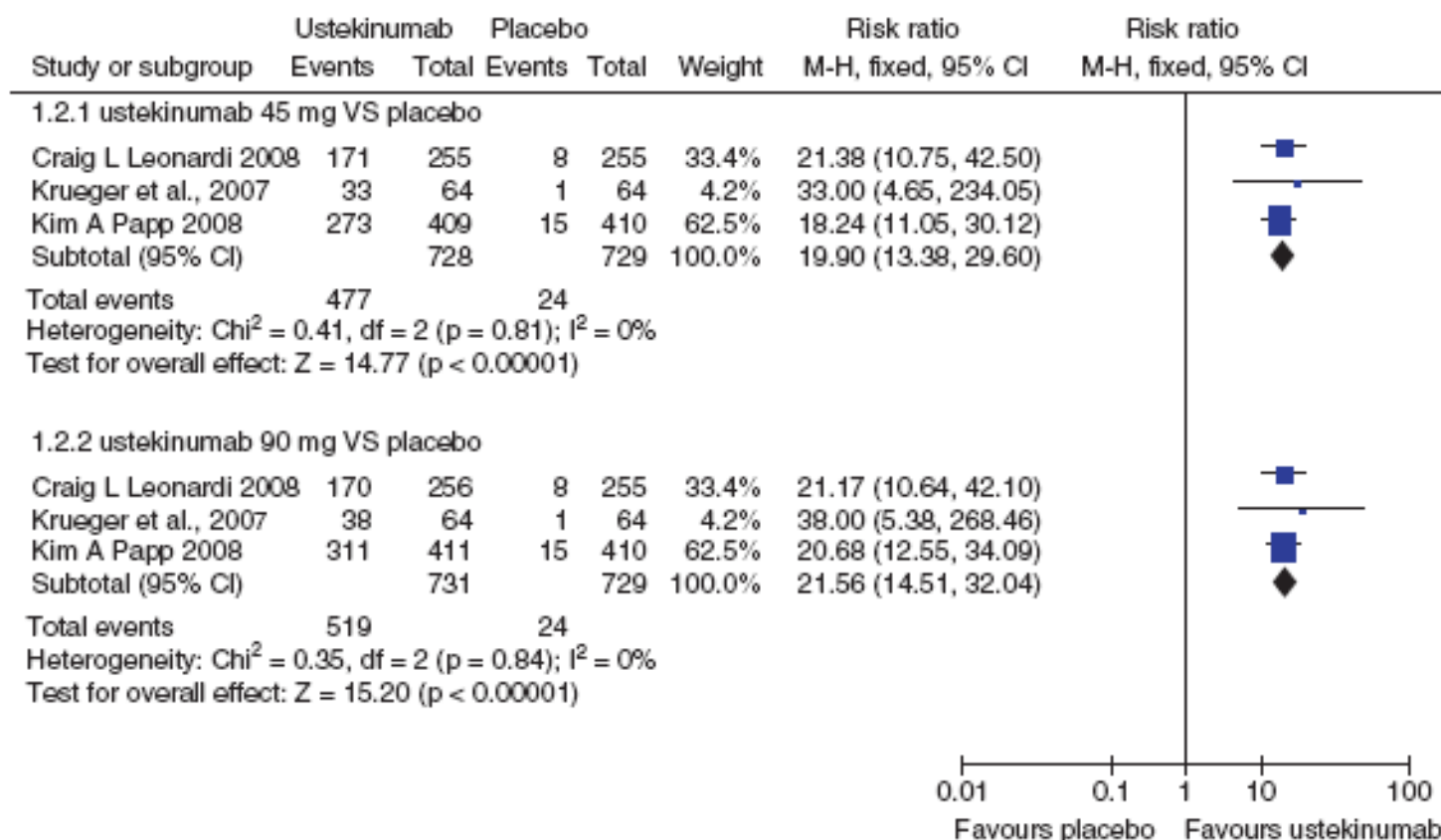


Figure 9. PASI 75 comparing the ustekinumab groups (45 mg or 90 mg) with placebo at week 12.

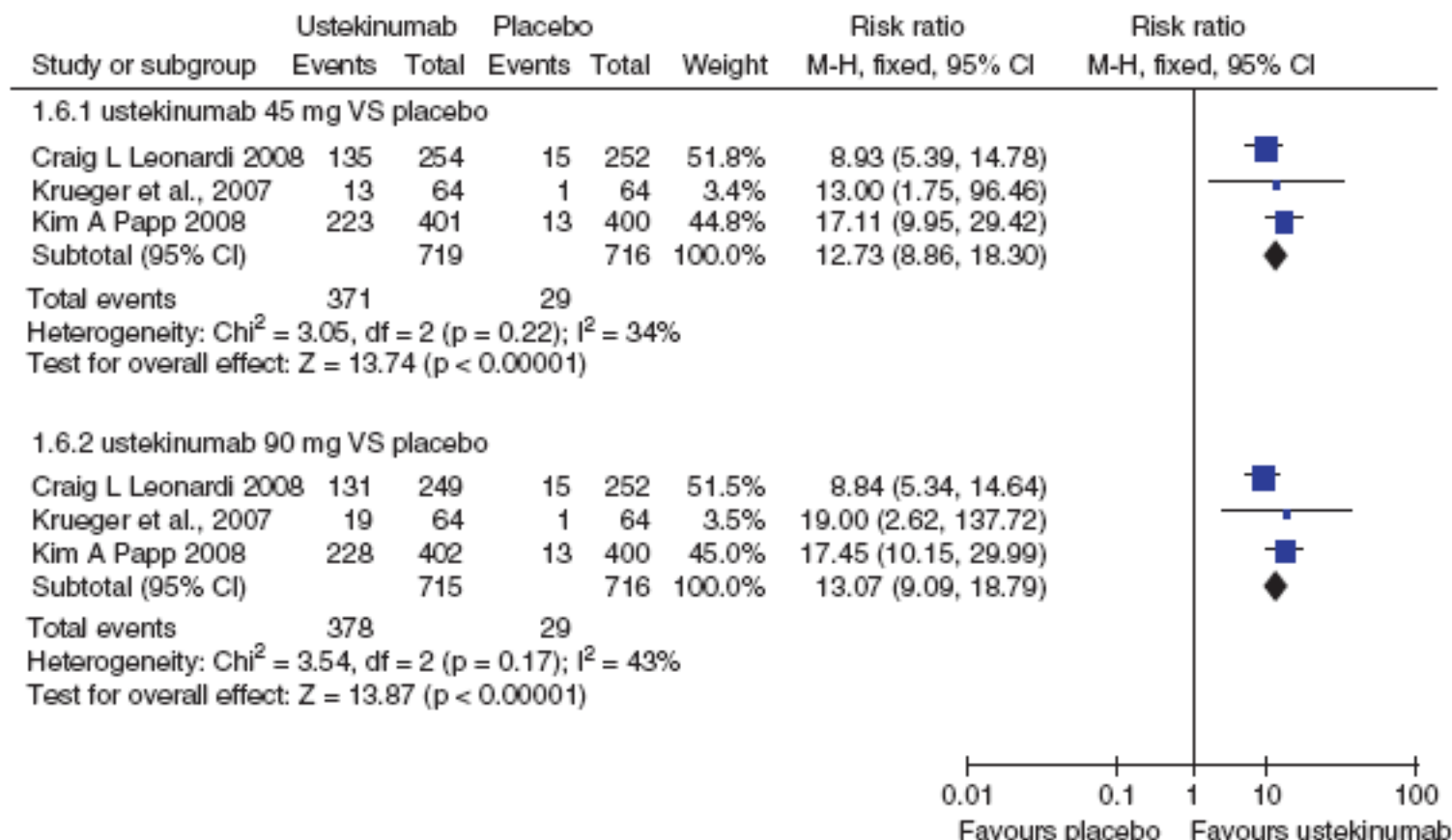


Figure 11. DLQI score of 0 or 1 comparing the ustekinumab groups (45 mg or 90 mg) with placebo at week 12.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

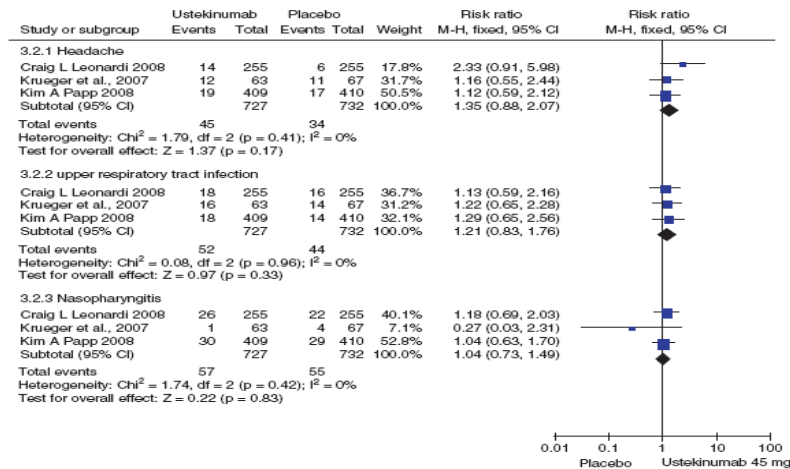


Figure 14. Common adverse events between the ustekinumab 45 mg group and the placebo group.

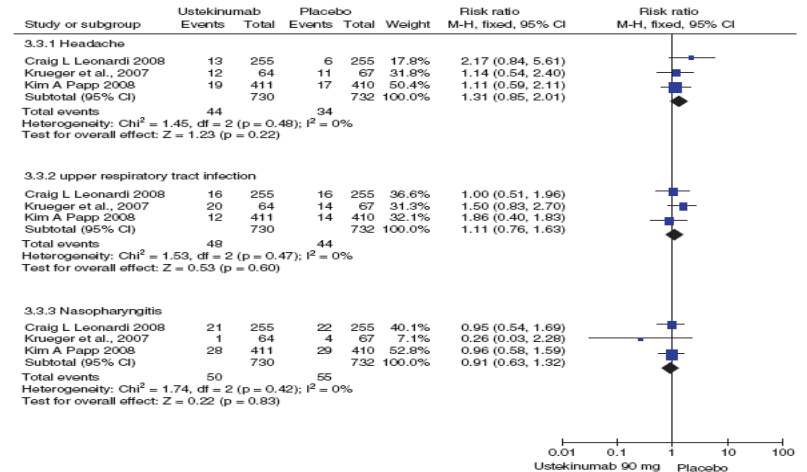


Figure 15. Common adverse events between the ustekinumab 90 mg group and the placebo group.

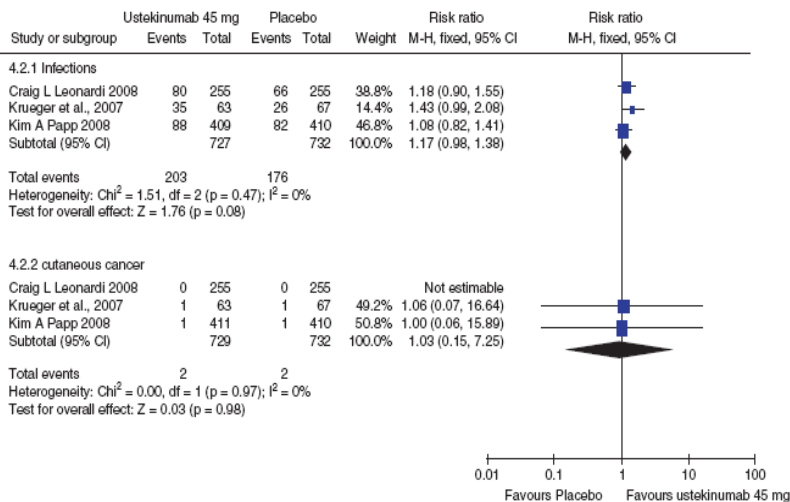


Figure 17. Serious adverse events between the ustekinumab 45 mg group and the placebo group.

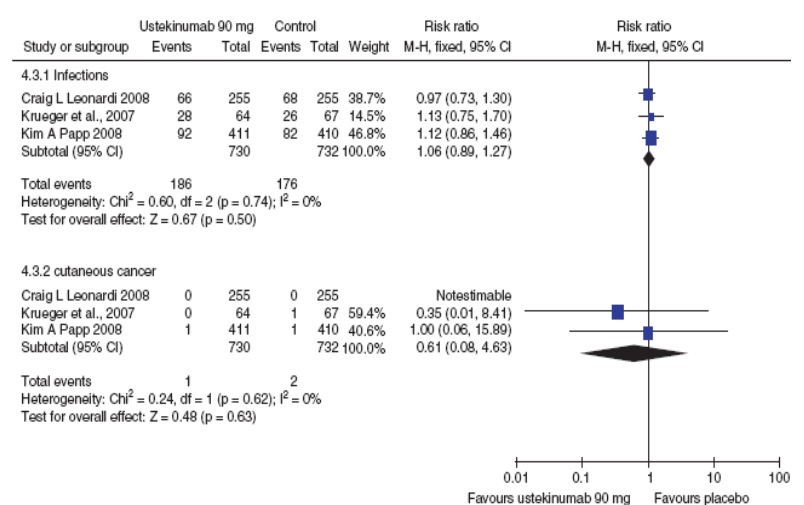


Figure 18. Serious adverse events between the ustekinumab 90 mg group and the placebo group.

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ONYXIA

- Efficacy of Ustekinumab in nail psoriasis and improvement in nail-associated quality of life in a population treated with Ustekinumab for cutaneous psoriasis: An open prospective unblinded study

D.Rigopoulos et al., Dermatology, Published online: November 30,2011OI: 10.1159/000334482

- Ustekinumab for rapid treatment of nails psoriasis

E.Rallis et al., Arch Dermatol 2010

- Ustekinumab in nail psoriasis: an open label, uncontrolled, nonrandomized study.

A.Patsatsi et al., J Dermatol Treat 2011

ΑΛΛΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ - ΑΒΑΤΑCEPT

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 63, No. 4, April 2011, pp 939–948

DOI 10.1002/art.30176

© 2011, American College of Rheumatology

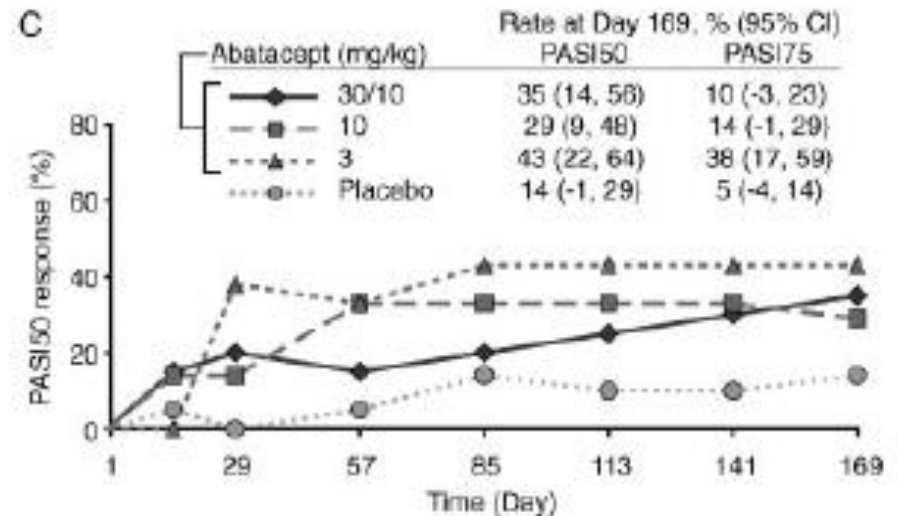
Abatacept in the Treatment of Patients With Psoriatic Arthritis

Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind,
Placebo-Controlled, Phase II Trial

Philip Mease,¹ Mark C. Genovese,² Geoffrey Gladstein,³ Alan J. Kivitz,⁴ Christopher Ritchlin,⁵
Paul P. Tak,⁶ Jürgen Wollenhaupt,⁷ Orna Bahary,⁸ Jean-Claude Becker,⁸ Sheila Kelly,⁸
Leonard Sigal,⁸ Julie Teng,⁸ and Dafna Gladman⁹

ABATACEPT

- Το Abatacept είναι μια διμερής, διαλυτή, πλήρως ανθρώπινη πρωτεΐνη σύντηξης, αποτελούμενη από ένα τμήμα εξωκυττάριου CTLA-4 ενωμένο με διαφοροποιημένο Fc τμήμα IgG₁.
- Μειώνει την ενεργοποίηση των T κυττάρων και έχει ένδειξη για τη θεραπεία της RA και NPA. Φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας.



ABATACEPT

- Joist C. et al, New onset psoriasis in a patient receiving abatacept for rheumatoid arthritis, BMJ Case Reports 2009; doi 10: 10.1136/brc 09.2008.0845
- Kohei Kato et al., Psoriasiform drug eruption due to Abatacept, Acta Derm Venereol, Accepted for publication October 18, 2010.

RITUXIMAB

- Το Rituximab είναι ένα χειμερινό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των CD₂₀ B κυττάρων που χρησιμοποιείται στην θεραπεία του non-Hodgkin λεμφώματος.
- Έχουν ανακοινωθεί μεμονωμένα περιστατικά με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη θεραπεία της πέμφιγας, του γαγγραινώδους πυοδέρματος και της δερματομυοσίτιδας.

- **ΨΩΡΙΑΣΗ**

- Shouvic Dass et al. Development of psoriasis after B cell depletion with Rituximab, Arthritis and Rheumatism, 2007;vol 56,(8): pp 2715-2718.
- F.Meilke et al., Onset of psoriasis with psoriatic arthropathy during Rituximab treatment for non-Hodgkin Lymphoma, Ann Rheum Dis 2008;67:1056-1057.
- Singh F et al, Partial remission of psoriasis following Rituximab therapy for non-Hodgkin Lymphoma, Cutis 2005, 76(3):1886-8.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Οι νέες στοχευμένες θεραπείες στην ψωρίαση, δίνουν ενθαρρυντικά στοιχεία που αφορούν την αποτελεσματικότητα και διευκολύνουν τη μακροχρόνια χρήση λόγω μη τοξικότητας.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση και προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια χορήγησης, απαραίτητα θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν την έναρξη θεραπείας και την παρακολούθηση των ασθενών.