

Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

Τόμος 32 - Τεύχος 1

Vol. 32 - Issue 1

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ/CONSENSUS DOCUMENT

- ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΟΥ CGRP ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ / CONSENSUS ARTICLE: THE OPINION OF THE HEADACHE SCIENTIFIC PANEL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY ON THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND SMALL MOLECULES TARGETING THE CGRP PATHWAY IN THE TREATMENT OF MIGRAINE AND CLUSTER HEADACHE IN CLINICAL PRACTICE

ΑΡΘΡΑ / ARTICLES

- Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΜΟΡΦΙΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ / EXPERT OPINION: AROMORPHINE IN THE TREATMENT OF PARKINSON DISEASE
- SMALL FIBER NEUROPATHY: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND DIAGNOSTIC METHODS/

ΔΙΔΑΚΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ/TEACHING NEUROIMAGES

- SPLIT HAND SIGN AND WARTENBERG SIGN IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS
- POSITIVE ICE TEST IN ACUTE ANTI-GD1B NEUROPATHY

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

www.jneurology.gr

Τόμος 32, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος 2023

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Γ. Τσιβγούλης
Αντιπρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Γ. Γραμματέας: Ν. Γρηγοριάδης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Θ. Αβραμίδης
Κ. Βουμβουράκης
Ι. Ελλούλη
Κ. Κυλιντράς
Τ. Ντόσκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Ι. Ελλούλη
Τ. Ντόσκας
Γ. Ρούντολφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 115 28

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lychnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν
Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159|ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

5

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (EDITORIAL BOARD)

6

ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

▲ ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΟΥ CGRP ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Μιχαήλ Βικελής, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης, Ανδρέας Αργυρίου, Δημήτριος Ρίκος, Παναγιώτης Σολδάτος, Γεώργιος Βλάχος, Κωνσταντίνος Νώτας, Jobst Rudolf, Ευθύμιος Δαρδιώτης, Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης, Παναγιώτης Δ. Μήτσιος εκ μέρους του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

18

ΑΡΘΡΑ

▲ Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΜΟΡΦΙΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ.

Κλεάνθη Σπανάκη, Σπύρος Κονιτσιώτης, Παντελής Στάθης, Γεώργιος Τάγαρης, Γεωργία Ξηρομερήσιου, Γεώργιος Παρασκευάς, Μαριάνθη Αρναούτογλου, Δημήτριος Παρίσης, Ζηνοβία Κεφαλοπούλου, Βασιλική Σάκκου, Μαρία Σταμέλου, Λεωνίδας Στεφανής

30

▲ SMALL FIBER NEUROPATHY: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND DIAGNOSTIC METHODS

Panagiotis Kokotis, Antigoni K. Soufla, Martin Schmelz

42

ΔΙΔΑΚΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

▲ SPLIT HAND SIGN AND WARTENBERG SIGN IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Vasiliki Zouvelou, Nikos Karandreas

55

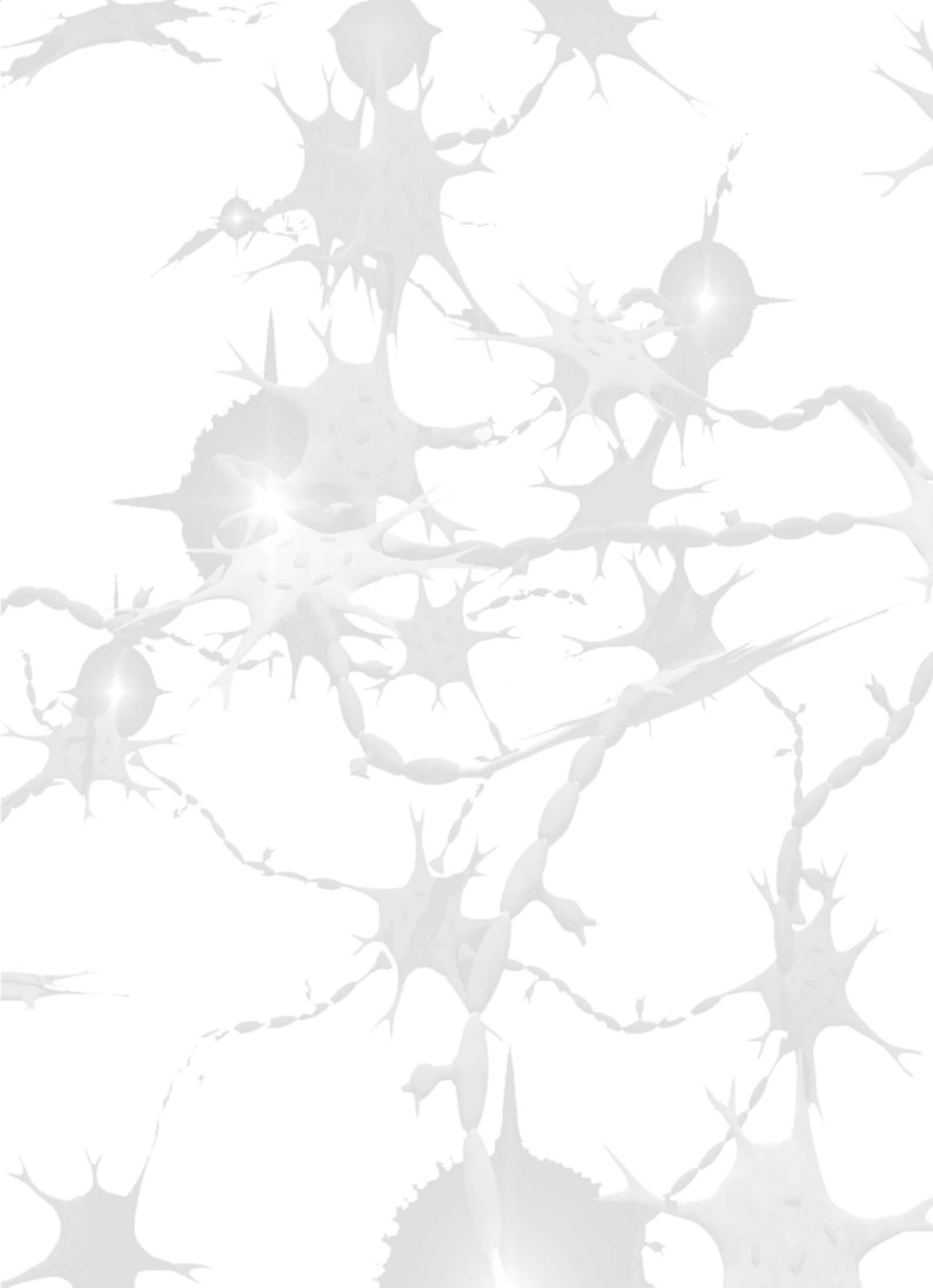
▲ POSITIVE ICE TEST IN ACUTE ANTI-GD1B NEUROPATHY

Vasiliki Zouvelou

57

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

69



Archives of Clinical Neurology

www.jneurology.gr

Volume 32:1 January - February 2023

Official Journal of the
Hellenic Neurological Society
10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: G. Tsivgoulis
Vice President: K. Vadikolias
Gen Secretary: N. Grigoriadis
Treasurer: J. Rudolf
Members: T. Avramidis
K. Voumvourakis
I. Elloul
K. Kilintireas
T. Doskas

EDITOR IN CHIEF

G. Tsivgoulis

EDITORS

S. Giannopoulos - G. Tsivgoulis

ASSOCIATE EDITORS

E. Dardiotis
G. Deretzi
I. Elloul
T. Doskas
J. Rudolf

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

WEB EDITION

HNS secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
115 28 - Greece

PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lychnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

EDITORIAL

5

EDITORIAL BOARD

6

CONSENSUS DOCUMENT

▲ CONSENSUS ARTICLE: THE OPINION OF THE HEADACHE SCIENTIFIC PANEL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY ON THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND SMALL MOLECULES TARGETING THE CGRP PATHWAY IN THE TREATMENT OF MIGRAINE AND CLUSTER HEADACHE IN CLINICAL PRACTICE

Michail Vikelis, Emmanouil V. Dermitzakis, Andreas A. Argyriou, Dimitrios Rikos, Panagiotis Soldatos, Georgios S. Vlachos, Konstantinos Notas, Jobst Rudolf, Efthimios Dardiotis, Theodore Karapanayiotides, Panayiotis D. Mitsias on behalf of the Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society

18

ARTICLES

▲ EXPERT OPINION: APOMOPRHINE IN THE TREATMENT OF PARKINSON DISEASE

Cleanthe Spanaki, Spyros Konitsiotis, Pantelis Stathis, George Tagaris, Georgia Xiromerisiou, George Paraskevas, Marianthi Arnaoutoglou, Dimitrios Parisis, Zinovia Kefalopoulou, Vasiliki Sakkou, Maria Stale mou, Leonidas Stefanis

30

▲ SMALL FIBER NEUROPATHY: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND DIAGNOSTIC METHODS

Panagiotis Kokotis, Antigoni K. Soufla, Martin Schmelz

42

TEACHING NEUROIMAGES

▲ SPLIT HAND SIGN AND WARTENBERG SIGN IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Vasiliki Zouvelou, Nikos Karandreas

56

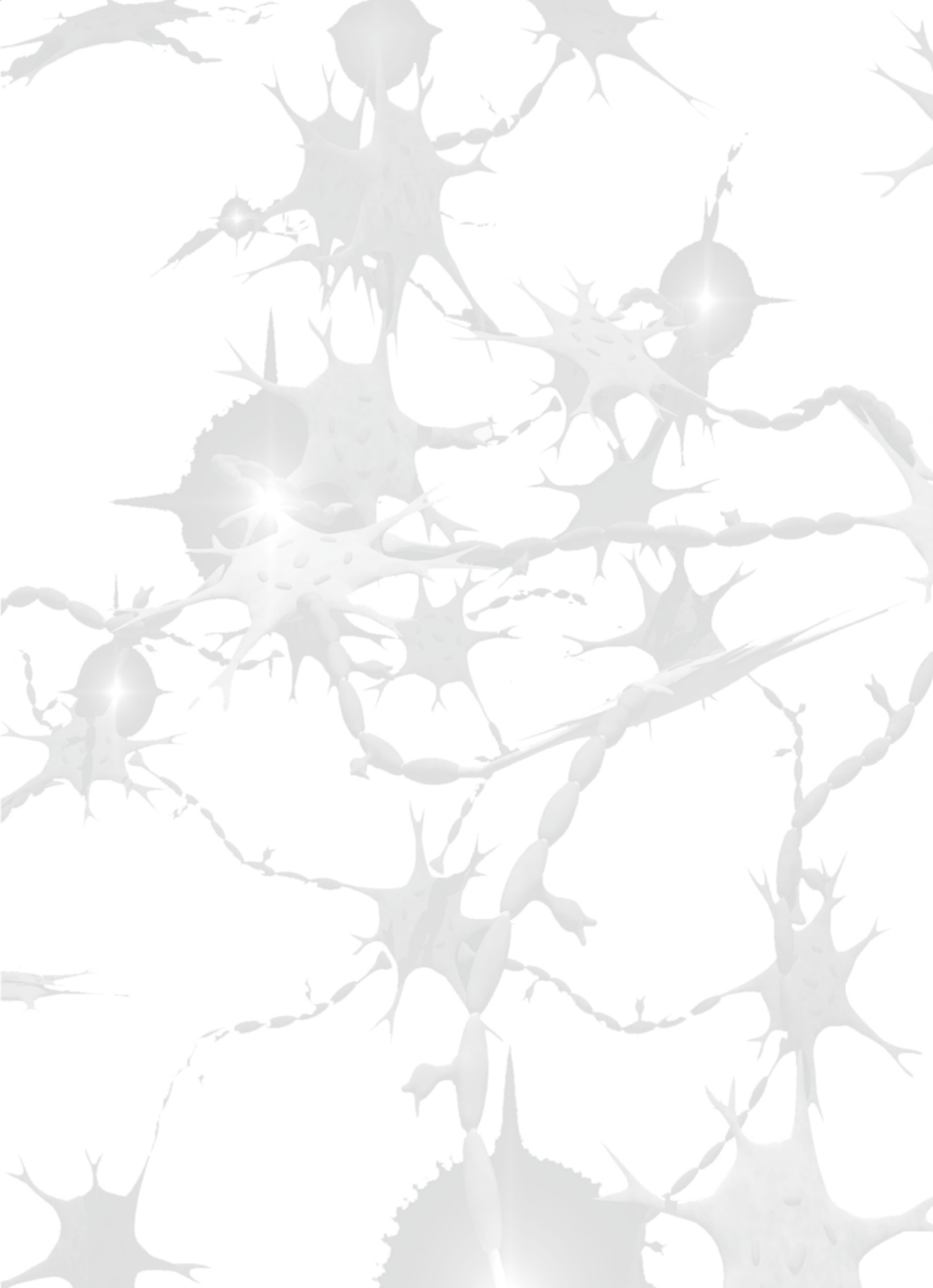
▲ POSITIVE ICE TEST IN ACUTE ANTI-GD1B NEUROPATHY

Vasiliki Zouvelou

57

NEWS

69



We are pleased to welcome you to the current issue of Archives of Clinical Neurology. In this issue, we present a collection of 5 articles addressing topics of great interest and potentially significant impact on the practice of neurology.

In a consensus article, the members of the Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society present recommendations on the use of monoclonal antibodies and small molecules against CGRP or the CGRP receptor in the treatment of migraine and cluster headache. This important article addresses questions on initiation of these novel treatments, evaluation of their therapeutic effect and decision to discontinue; these treatments could be proven to be life-changing for many migraine and cluster headache patients.

An expert opinion article by Spanaki and colleagues covers the topic of apomorphine use in the treatment of Parkinson's disease and provides a reference guide for the general neurologist on how to identify and treat patients that could benefit from apomorphine intermittent injections or apomorphine continuous infusion. The authors conclude that apomorphine holds a unique place in the armamentarium of advanced Parkinson's disease treatment, and that neurologists need to familiarize themselves with its use and consider it in the therapeutic strategy of patients with Parkinson's.

Kokotis and colleagues present an excellent review on small fiber neuropathy. They summarize diagnostic tests that assess the severity of structural and functional impairment such as quantitative sensory testing, axon reflex flare responses, evoked potentials, corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fiber density evaluated with skin biopsies, and focus on processes and conditions that may lead from peripheral neuropathy to neuropathic pain.

In a teaching neuroimage communication, Zouvelou and Karandreas present a case of positive ice test in acute anti-GD1b neuropathy and highlight that although the ice test is considered highly specific for myasthenia gravis, it might be positive in neuropathies with antiganglioside antibodies, and practicing neurologists need to be aware of this condition. Last, but not least, Zouvelou reports another teaching neuroimage of an amyotrophic lateral sclerosis patient with split hand sign and Wartenberg sign. These two clinical signs may inform neurologists on the timely diagnosis of motor neuron disorders.

Michail Vikelis

Neurologist, MSc in Headache Medicine, PhD
Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society

Συντακτική Ομάδα (Editorial Board)

Διευθυντές Σύνταξης

Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης

Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)

Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Ι. Ελληούλη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)

Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Συντακτική Επιτροπή:

Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

1. R. Delamont (King's College, London, UK)

2. W. Struhal (University of Tulln, Austria)

3. Θ. Θωμαΐδης (Αθήνα, Ελλάδα)

4. Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)

5. Ε. Σταμπουλής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

6. Ε. Χρόνη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

Αγγειακά Εγκεφαλικά Νοσήματα

1. A. Alexandrov (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

2. J. Chang (MedStar Washington Hospital Center)

3. N. Goyal (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

4. M. Kohrmann (University of Essen, Essen, Germany)

5. K. Malhotra (Allegheny Health Network, Pittsburgh, USA)

6. G. de Marchis (University of Basel, Basel, Switzerland)

7. M. Rubiera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)

8. M. Rubin (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

9. E. Sandset (Oslo University Hospital, Oslo, Norway)

10. A. Sarraj (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)

11. P. Schellinger (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)

12. V. Sharma (National University Hospital, Singapore)

13. A. Shoamanesh (McMaster University, ON, Canada)

14. T. Steiner (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)

15. D. Strbian (Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland)

16. D. A. de Susa (University of Lisbon, Lisbon, Portugal)

17. Ν. Αρτέμης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

18. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

19. Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

20. Κ. Γυμνόπουλος (Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη)

21. Ι. Ελληούλη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

22. Δ. Καρακώστας (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

23. Θ. Καραπαναγιωτίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

24. Α. Κατσάνος (Mc Master University, Hamilton, Canada)

25. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
26. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
27. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Wayne State University, Detroit, USA)
28. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
29. Α. Σαφούρης (Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιά)
30. Κ. Σπέγγος (Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα)
31. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

Παιδονευρολογία

1. Β. Δάρας (Harvard University, Boston, USA)
2. Α. Ευαγγελίου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
3. Δ. Ζαφειρίου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Α. Παπαβασιλείου (Ιαώ Παίδων, Αθήνα)

Κλινική Νευροφυσιολογία

1. Ε. Αναγνώστου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
2. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
3. Ι. Καράκας (Emory University, Atlanta, USA)
4. Β. Κιμισκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Π. Κοκότης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Α. Κωδούνης (251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα)
7. Α. Μπονάκας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
8. Μ. Παπαδοπούλου (Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής)
9. Χ. Πιπερίδου (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
10. Ε. Σταμπουλή (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
11. Δ. Τσίπτσιος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
12. Ε. Χρόνη (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

Ανοια

1. Π. Ιωαννίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
2. Ε. Καπάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
3. Χ. Μπούρας (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
4. Γ. Παρασκευάς (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Ν. Σκαρμέας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Μ. Τσολλάκη (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Επιδημία

1. M. Reuber (University of Sheffield, UK)
2. Α. Αγαθονίκου (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΑΤ, Αθήνα)
3. Α. Αρζιμάνογλου (University Hospital of Lyon, Lyon, France)
4. Ι. Καράκας (Emory University, Atlanta, USA)
5. Β. Κιμισκίδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Μ. Κουτρομανίδης (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom)
7. Χ. Πιπερίδου (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
8. Π. Πολυχρονόπουλος (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)
9. Αικ. Τερζούδη (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

Κεφαλαλγία

1. Χ.Αρβανίτη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
2. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
3. Μ. Βικελής (Αθήνα)
4. Κ. Γυμνόπουλος (Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη)
5. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
6. Δ. Μητσικώστας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
7. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Ιστορία της Νευρολογίας

1. Α. Καραβάτος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
2. Λ. Τριάρχου (Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Θεσσαλονίκη)

Επεμβατική Νευρολογία

1. N. Goyal (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. A. Sarraj (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)
3. Α. Σαφούρης (Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιά)

Κινητικές Διαταραχές

1. Μ. Αρναούτογλου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
2. Ζ.Μ. Κεφαλοπούλου (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)
3. Σ. Κοντσιώτης (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα)
4. Σ. Μποσταντζοπούλου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Μ. Πολίτης (University of Exeter, UK)
6. Μ. Σταμέλου (University of Marburg, Germany)
7. Λ. Στεφανής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

Νευρογενετική

1. Κ. Kleopa (Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Cyprus)
2. Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
3. Γ. Κούτσος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Δ. Μόνος (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
5. Γ. Ξηρομερίσιου (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
6. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Νευροανοσολογία

1. R. Gold (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
2. Μ. Hadjivassiliou (University of Sheffield, UK)
3. Κ. Βουμβουράκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Ν. Γρηγοριάδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
6. Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
7. Ε.Μ. Ευαγγελιοπούλου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
8. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
9. Λ. Κάππος (University of Basel, Basel, Switzerland)
10. Κ. Κυλιντηρέας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
11. Δ. Μόνος (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
12. Μ. Μποζίκη (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
13. Τ. Ντόσκας (Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα)
14. Π. Παπαθανασόπουλος (Πανεπιστήμιο Πάτρας, Πάτρα)

15. Γ. Τζάρτος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
16. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Νευροεντατική

1. J. Chang (MedStar Washington Hospital Center)
2. T. Steiner (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
3. Π. Βαρελής (Albany Medical College, Albany, USA)
4. Κ. Δημητριάδης (Ludwig-Maximilians University Munich, Germany)
5. Δ. Κάζης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
7. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Εκπαίδευση στη Νευρολογία

1. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
2. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
3. Π. Βαρελής (Albany Medical College, Albany, USA)
4. Κ. Βουμβουράκης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Ν. Γρηγοριάδης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
6. Ε. Δαρδιώτης (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
7. Γ. Δερετζή (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
8. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
9. Κ. Κυθλητηρέας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
10. Π. Μήτσιος (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
11. Ι. Μυλωνάς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
12. Γ. Ρούντολφ (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)
13. Λ. Στεφανής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
14. Γ. Τσιβγούλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
15. Γ. Χατζηγεωργίου (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Νευρομυϊκές διαταραχές

1. C. McDermott (University of Sheffield, UK)
2. Θ. Αβραμίδης (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα)
3. Π. Δαβάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Θ. Ζαμπέλης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
5. Β. Ζούβελου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
6. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
7. Ι. Μαυρομάτης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
8. Γ. Παπαδήμας (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
9. Α. Παπαδημητρίου (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα)
10. Δ. Παρίσης (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
11. Ε. Σταμπουλής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
12. Ν. Τάσκος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Νευρο-ογκολογία

1. Α. Κυρίτσος (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα)

Νευρο-οφθαλμολογία

1. Ε. Αναγνώστου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
2. Ι. Ευδοκίμιδης (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)

3. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

Νευροψυχολογία – Νευροψυχιατρική

1. Γ. Δελατόλιας (Universite Paris Descartes, Paris, France)
2. Ε. Καπάκη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
3. Α. Καραβάτος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Χ. Μπακιρτζής (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
5. Χ. Μπούρας (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
6. Ν. Ρομπάκνς (Mounti Sinai, New York, USA)
7. Μ. Συγγελάκνς (Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη)

Νευροακτινολογία και Νευροεπερχογραφία

1. Μ. Rubiera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
2. Μ. Rubin (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
3. Ν. Αρτέμνς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
4. Κ. Βαδικόλιας (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
5. Α. Βαλαβάννς (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
6. Ν. Βλαϊκίδνς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
7. Σ. Γιαννόπουλος (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
8. Ι. Ηλιόπουλος (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)
9. Θ. Καραπαναγιωτίδνς (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
10. Α. Κατσάνος (McMaster University, Hamilton, Canada)
11. Σ. Κόηλιας (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
12. Χ. Κρόγιας (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
13. Β. Λιούτας (Harvard University, Boston, USA)
14. Π. Μήτσιας (Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
15. Μ. Πολίτνς (University of Exeter, UK)
16. Θ. Τέγος (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)
17. Γ. Τσιβγούηλνς (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
18. Α.Χαριτάντη-Κουρίδου (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη)

Πόνος

1. Α. Paladini (L'Aquila University, Italy)
2. Γ. Varrassi (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)

Ιατρική του Ύπνου

1. Α. Βγόντζας (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
2. Π. Μπαργιώτας (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
3. Α. Μπονάκνς (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα)
4. Αικ. Τερζούδν (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη)

Διεθνής Εκπρωώπνηση

1. Π. Ζης (Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος)
2. Α. Κατσάνος (McMaster University, Hamilton, Canada)

Editorial Board

Editors In Chief

Giannopoulos S (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

Tsvigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)

Associate Editors

Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)

Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)

Doskas T (Naval Hospital of Athens, Athens, Greece)

Ellul J (University of Patras, Patras, Greece)

Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)

Editorial Board:

Autonomic Nervous System

1. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
2. Delamont R (King's College, London, UK)
3. Doskas T (Naval Hospital of Athens, Athens, Greece)
4. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
5. Struhal W (University of Tulln, Austria)
6. Thomaidis T (Athens, Greece)

Cerebrovascular diseases

1. Alexandrov A (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. Artemis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Chang J (MedStar Washington Hospital Center)
4. Ellul J (University of Patras, Patras, Greece)
5. Giannopoulos S (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Gimnopoulos K (St Luke Hospital, Thessaloniki, Greece)
7. Goyal N (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
8. Karakostas D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
9. Karapanayiotides T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
10. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
11. Kohrmann M (University of Essen, Essen, Germany)
12. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
13. Lioutas V (Harvard University, Boston, USA)
14. Malhotra K (Allegheny Health Network, Pittsburgh, USA)
15. De Marchis G (University of Basel, Basel, Switzerland)
16. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
17. Rubiera M (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
18. Rubin M (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
19. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
20. Safouris A (Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece)
21. Sandset E (Oslo University Hospital, Oslo, Norway)
22. Sarraj A (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)
23. Schellinger P (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
24. Sharma V (National University Hospital, Singapore)
25. Shoamanesh A (McMaster University, ON, Canada)

26. Spengos K (Hygeia Hospital, Athens, Greece)
27. Steiner T (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
28. Strbian D (Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland)
29. De Susa D.A. (University of Lisbon, Lisbon, Portugal)
30. Tsigvoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
31. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

Child Neurology

1. Daras B (Harvard University, Boston, USA)
2. Evaggeliou A (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
3. Papavassileiou A (Iaso Children's Hospital, Athens, Greece)
4. Zafiriou D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

Clinical Neurophysiology

1. Anagnostou E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
2. Bonakis A (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
3. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
4. Karakis I (Emory University, Atlanta, USA)
5. Kimiskidis V (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Kodounis A (251 Air Force General Hospital, Athens, Greece)
7. Kokotis P (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
8. Papadopoulou M (University of West Attica)
9. Piperidou H (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
10. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
11. Tsiptsios D (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
12. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Dementia

1. Bouras C (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
2. Ioannidis P (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Kapaki E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
4. Paraskevas G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
5. Skarmeas N (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Tsolaki M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

Epilepsy

1. Agathonikou A (KAT Attica General Hospital, Greece)
2. Arzimanoglou A (University Hospital of Lyon, Lyon, France)
3. Karakis I (Emory University, Atlanta, USA)
4. Kimiskidis V (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
5. Koutroumanidis Michalis (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom)
6. Piperidou H (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
7. Polychronopoulos P (University of Patras, Patras Greece)
8. Reuber M (University of Sheffield, UK)
9. Terzoudi A (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

Headache and pain

1. Arvaniti C (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
2. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
3. Gimnopoulos K (St Luke Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Henry Ford Hospital - Wayne State University, Detroit, USA)
5. Mitsikostas DD (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
6. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
7. Vikelis M (Athens, Greece)

History of Neurology

1. Karavatos A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Triarchou L (University of Macedonia, Thessaloniki, Greece)

Interventional Neurology

1. Goyal N (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
2. Safouris A (Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece)
3. Sarraj A (The University of Texas McGovern Medical School, Houston, USA)

Movement Disorders

1. Arnaoutoglou M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Bostantjopoulou S (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Kefalopoulou Z-M (University of Patras, Greece)
4. Konitsiotis S (University of Ioannina, Greece)
5. Politis M (University of Exeter, UK)
6. Stamelou M (University of Marburg, Germany)
7. Stefanis L (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

Neurogenetics

1. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
2. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
3. Kleopa K (Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Cyprus)
4. Koutsis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
5. Monos DS (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
6. Xiromerisiou G (University of Thessaly, Larissa, Greece)

Neuroimmunology

1. Boziki M (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
3. Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Doskas T (Naval Hospital of Athens, Athens, Greece)
5. Evaggelopoulou E-M (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
6. Gold R (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
7. Grigoriadis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
8. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
9. Hadjivassiliou M (University of Sheffield, UK)
10. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
11. Kappos L (University of Basel, Basel, Switzerland)
12. Kilidireas K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
13. Monos DS (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA)
14. Papathanassopoulos P (University of Patras, Patras, Greece)

15. Tzartos J (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
16. Voumvourakis K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)

Neurointensive care

1. Dimitriadis K (Ludwig-Maximilians University Munich, Germany)
2. Chang J (MedStar Washington Hospital Center)
3. Kazis D (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
4. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany)
5. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
6. Steiner T (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)
7. Varelas P (Albany Medical College, Albany, USA)

Neurology Education

1. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
2. Dardiotis E (University of Thessaly, Larissa, Greece)
3. Deretzi G (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
4. Grigoriadis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
5. Hadjigeorgiou GM (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
6. Kilidireas K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
7. Milonas I (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
8. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
9. Rudolf J (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece)
10. Stefanis L (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
11. Tsigvoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
12. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
13. Varelas P (Albany Medical College, Albany, USA)
14. Voumvourakis K (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
15. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Neuromuscular disorders

1. Avramidis T (Red Cross Hospital, Athens, Greece)
2. Chroni E (University of Patras, Patras, Greece)
3. Davaki P (National & Kapodistrian University of Athens, Greece)
4. McDermott C. (University of Sheffield, UK)
5. Mavromatis I (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
6. Papadimas G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
7. Papadimitriou A (University of Thessaly, Larissa, Greece)
8. Parissis D (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
9. Stamboulis E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
10. Taskos N (Aristotle University of Thessaloniki, Greece)
11. Zouvelou V (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
12. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Neurooncology

1. Kyritsis A (University of Ioannina, Ioannina, Greece)

Neuro-ophthalmology

1. Anagnostou E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
2. Evdokimidis I (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
3. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)

Neuropsychology - Neuropsychiatry

1. Bakirtzis C (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Bouras C (University of Geneva, Geneva, Switzerland)
3. Delatolas G (Universite Paris Descartes, Paris, France)
4. Kapaki E (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
5. Karavatos A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Rombakis N (Mounti Sinai, New York, USA)
7. Siggelakis M (Papageorgiou, General Hospital of Thessaloniki, Greece)

Neuroradiology and neurosonology

1. Artemis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
2. Charitanti-Kouridou A (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
3. Giannopoulos S ((National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece)
4. Iliopoulos I (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
5. Karapanayiotides T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
6. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
7. Kollias S (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
8. Krogias C (Ruhr University of Bochum, Bochum Germany)
9. Lioutas V (Harvard University, Boston, USA)
10. Mitsias P (University of Crete, Heraklion, Greece & Wayne State University, Detroit, USA)
11. Politis M (University of Exeter, UK)
12. Rubiera M (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain)
13. Rubin M (University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
14. Tegos T (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
15. Tsigoulis G (National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece & University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, USA)
16. Vadikolias K (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
17. Valavanis A (University of Zurich, Zurich, Switzerland)
18. Vlaikidis N (Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)

Pain

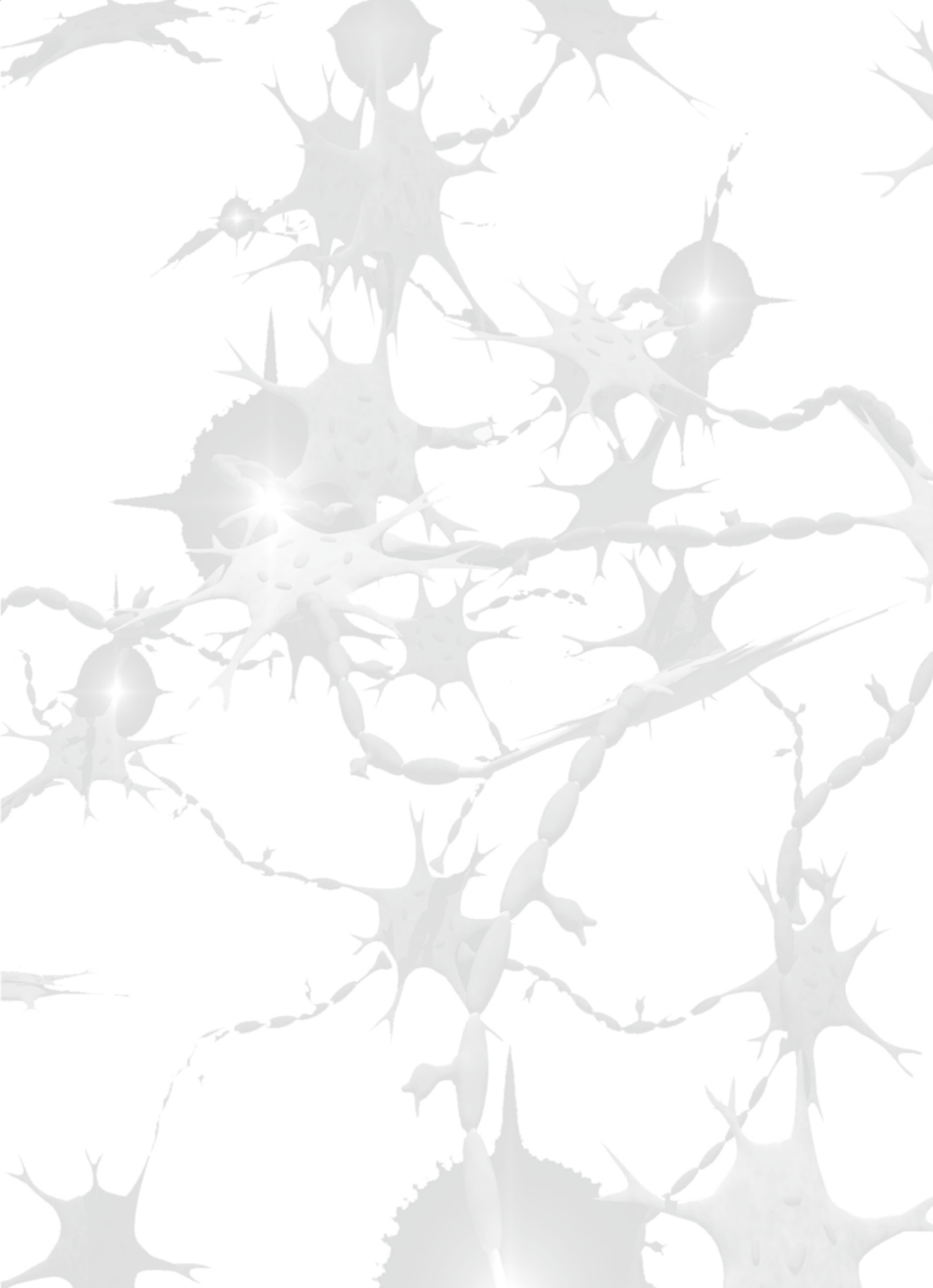
1. Paladini A. (L'Aquila University, Italy)
2. Varrassi G. (Paolo Procacci Foundation, Italy)
3. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)

Sleep Medicine

1. Bargiotas P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)
2. Bonakis A (National & Kapodistrian University of Athens, Athens Greece)
3. Terzoudi A (Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece)
4. Vgontzas A (University of Crete, Heraklion, Greece)

International Representation

1. Katsanos A (McMaster University, Hamilton, Canada)
2. Zis P (University of Cyprus, Nicosia, Cyprus)



Κείμενο Ομοφωνίας...

«Η δημοσίευση άρθρων στο περιοδικό "ΑΡΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ" δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΟΥ CGRP ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Μιχαήλ Βικελής^[1*], Εμμανουήλ Δερμιτζάκης^[2], Ανδρέας Α. Αργυρίου^[3], Δημήτριος Ρίκος^[4], Παναγιώτης Σολδάτος^[5], Γεώργιος Στ. Βλάχος^[6], Κωνσταντίνος Νώτας^[7], Jobst Rudolf^[8], Ευθύμιος Δαρδιάτης^[4], Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης^[9], Παναγιώτης Δ. Μήτσιας^[10] εκ μέρους του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

¹ Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας, Γλυφάδα

² Νευρολόγος, Euromedica Γενική Κλινική, Θεσσαλονίκη

³ Ειδικό Ιατρείο Κεφαλαλγίας, Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών "Άγιος Ανδρέας", Πάτρα

⁴ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

⁵ Νευρολόγος, Καθαμάτα

⁶ Νευρολόγος, Χαλάνδρι

⁷ Α' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

⁸ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

⁹ Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

¹⁰ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

Περίληψη

Το νευροπεπτίδιο CGRP (calcitonine gene -related peptide) και ο υποδοχέας του (CGRP/CGRP_r) αποτελούν το στόχο μιας σειράς καινοτόμων θεραπειών για την ημικρανία. Ήδη, τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο το CGRP/CGRP_r έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, ως εκ τούτου και στην Ελλάδα. Τρία από αυτά είναι εμπορικά διαθέσιμα στη χώρα μας και αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ, υπό προϋποθέσεις. Η ένδειξη τους αφορά την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Επίσης, ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP έχει λάβει ένδειξη τόσο στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας, όσο και στην θεραπεία της ημικρανικής κρίσης και αναμένεται να είναι εμπορικά διαθέσιμα στη χώρα μας μέσα στο πρώτο τρίμηνο του 2023. Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, σε συνέχεια προηγούμενου σχετικού άρθρου και προκειμένου να διευκολύνει περαιτέρω την ομαλή ενσωμάτωση των νέων αυτών φαρμάκων στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αποφάσισε να δημιουργήσει το παρόν άρθρο ομοφωνίας, κατόπιν ανεξάρτητης αξιολόγησης στοιχείων των επίσημων εγκριτικών και μετεγκριτικών μελετών, κατευθυντηρίων συστάσεων από διεθνείς επιστημονικές εταιρείες, αλλά και της τρέχουσας πραγματικότητας και κατάστασης στην κλινική πράξη των νευρολόγων στην Ελλάδα. Στο πρώτο μέρος του άρθρου γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα μικρά μόρια κατά του CGRP/CGRP_r, ενώ στο δεύτερο παρέχονται συναινετικές συστάσεις, βάσει κλινικών κριτηρίων, ως προς τις αποφάσεις έναρξης, αξιολόγησης και διακοπής αυτών των θεραπειών. Οι συστάσεις αυτές κρίνεται ότι θα πρέπει να επαναξιολογηθούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 3 έτη από την παρούσα αναθεώρηση τους.

Λέξεις ευρετηρίου: ημικρανία, προφυλακτική θεραπεία, θεραπεία ημικρανικής κρίσης, CGRP, μονοκλωνικά αντισώματα, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, rimegepant, atogepant

CONSENSUS ARTICLE: THE OPINION OF THE HEADACHE SCIENTIFIC PANEL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY ON THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND SMALL MOLECULES TARGETING THE CGRP PATHWAY IN THE TREATMENT OF MIGRAINE AND CLUSTER HEADACHE IN CLINICAL PRACTICE

Michail Vikelis^[1*], Emmanouil V. Dermizakis^[2], Andreas A. Argyriou^[3], Dimitrios Rikos^[4], Panagiotis Soldatos^[5], George S. Vlachos^[6], Konstantinos Notas^[7], Jobst Rudolf^[8], Efthimios Dardiotis^[4], Theodore Karapanayiotides^[9], Panayiotis D. Mitsias^[10] on behalf of the Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society

¹ Glyfada Headache Clinic, Glyfada, Greece

² Neurology Department, Euromedica General Clinic, Thessaloniki, Greece

³ Headache Outpatients Clinic, Neurology Department, Agios Andreas Hospital, Patra, Greece

⁴ Neurology Department, University Hospital of Larissa, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece

⁵ Neurology Clinic, Kalamata, Greece

⁶ Neurology Clinic, Chalandri, Greece

⁷ First Department of Neurology, AHEPA Hospital, Medical School, Aristotelion University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

⁸ Neurology Department, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece

⁹ Second Department of Neurology, AHEPA Hospital, Medical School, Aristotelion University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

¹⁰ Department of Neurology, University General Hospital of Heraklion, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

Abstract

Novel anti-migraine therapies act by antagonism of CGRP (calcitonine gene -related peptide) or its receptor (CGRP_r). Currently, four monoclonal antibodies targeting CGRP/CGRP_r have been approved for migraine prophylaxis in the European Union. Their core indication refers to the preventive treatment of migraine in patients with 4 or more monthly migraine days. Three of them are commercially available in Greece and are reimbursed by the National Agency for the Provision of Health Services, provided that certain clinical conditions are fulfilled. In addition, a small molecule targeting the CGRP receptor has been approved in both the preventive and the acute treatment of migraine and is expected to be commercially available in Greece in the first quarter of 2023. The Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Association, following a previous article and in order to further facilitate the smooth integration of these new drugs into the clinical practice of Greek neurologists, decided to create this consensus article, following an independent evaluation of data from official approval and post-authorization studies, guiding recommendations from international scientific companies, as well as the current real life practice of neurologists in Greece. The first part of the article briefly describes the clinical data on the efficacy/safety of monoclonal antibodies and small molecules against CGRP/CGRP_r, while the second provides consensus recommendations, based on clinical criteria, as to the decisions to initiate, evaluate and discontinue these treatments. The current recommendations should be reassessed no more than 3 years after their present revision.

Key words: migraine, prophylactic therapy, migraine attack treatment, CGRP, monoclonal antibodies, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, rimegepant, atogepant

1. Εισαγωγή

Τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του νευροπεπτιδίου CGRP ή του υποδοχέα του (erenumab κατά του υποδοχέα, fremanezumab, galcanezumab και eptinezumab κατά του νευροπεπτιδίου) έχουν ήδη λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση^[1,2,3,4] και τα πρώτα τρία από αυτά κυκλοφορούν εμπορικά στη

ώρα μας. Η ένδειξη τους αφορά σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Από το 2021 το πρώτο από αυτά (fremanezumab) μπήκε στη θετική λίστα του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ), ακολούθησε το erenumab, και τον Οκτώβριο του 2022 το galcanezumab. Έτσι, είναι εφικτό να συνταγογραφηθούν, αποζημιωμένα κατά 100% μέσω ΕΟΠΥΥ. Για να γίνει αυτό απαιτείται έγκριση σε αίτημα του θεράποντος νευρολόγου

μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης (ΣΗΠ). Η έγκριση λαμβάνεται με απόφαση του Διοικητικού Συμβουλίου του ΕΟΠΥΥ και μετά από εισήγηση γνωμοδοτούντων ιατρών. Εκατοντάδες ασθενείς ήδη έχουν ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με κάποιο από αυτά τα φάρμακα κυρίως μέσω συνταγογράφησης, αλλά και μέσω συμμετοχής σε κλινικές μελέτες (erenumab & fremanezumab) ή και ιδιωτικής αγοράς του φαρμάκου. Τα σκευάσματα αυτά, πέρα από τα φαρμακολογικά και κλινικά δεδομένα που διαθέτουν και στα οποία θα γίνει αναφορά στη συνέχεια, έχουν το επιπρόσθετο χαρακτηριστικό ότι είναι σκευάσματα υψηλού οικονομικού κόστους. Τα νέα φάρμακα με δράση στο μονοπάτι του CGRP, δεν εξαντλούνται με τα μονοκλωνικά αντισώματα. Ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP (rimegepant) έχει λάβει στην Ευρωπαϊκή Ένωση ένδειξη για χρήση, τόσο στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας, όσο και στην θεραπεία της ημικρανικής κρίσης [5]. Το rimegepant αναμένεται να είναι εμπορικά διαθέσιμο στη χώρα μας μέσα στο πρώτο τρίμηνο του 2023. Για ένα δεύτερο μόριο αυτής της κατηγορίας το atogepant, έχει υποβληθεί φάκελος και αναμένεται η απόφαση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, σχετικά με ένδειξη για χρήση στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας [6]. Τα μικρά μόρια κατά του CGRP αναμένεται επίσης να συγκαταλέγονται στις θεραπείες υψηλού κόστους.

Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, προκειμένου να διευκολύνει την ομαλή ενσωμάτωση των νέων φαρμάκων όλων των κατηγοριών στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αλλά και τις αρχές στις όποιες αποφάσεις τους, και αξιολογώντας τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα, αποφάσισε να αναθεωρήσει το κείμενο κλινικής καθοδήγησης που είχε δημοσιευτεί τον Οκτώβριο του 2019 [7], όπως και είχε δεσμευτεί. Στο παρόν κείμενο, το οποίο έχει εγκριθεί από τα μέλη του Κλάδου Κεφαλαλγίας, αρχικά γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP ή του υποδοχέα του στην προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας, της χρόνιας ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας, αλλά και στα αντίστοιχα μικρά μόρια στην θεραπεία της κρίσης ημικρανίας και στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας, ενώ ακολουθεί το κείμενο κλινικής καθοδήγησης, για την έναρξη, αξιολόγηση και διακοπή αυτών των θεραπειών.

2. Μονοκλωνικά αντισώματα για την προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής και χρόνιας ημικρανίας

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) είναι ομοιογενείς πληθυσμοί ανοσοσφαιρινών που προέρχονται από ένα μοναδικό πλάσματοκύτταρο με προκαθορισμένη ειδικότητα προς ένα αντιγονικό επίτοπο και δυνατότητα για in vitro ατέρμονα παραγωγή. Ειδικά

τα mAbs που μελετήθηκαν και κυκλοφόρησαν για την πρόληψη της ημικρανίας αναστέλλουν την έκφραση του calcitonin gene-related peptide (CGRP), ενός νευροπεπτιδίου που βρίσκεται στις απολήξεις των C και Αδ αισθητικών νευρικών ινών του τρίδυμο-αγγειακού συστήματος και έχει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό του πόνου στην ημικρανία, προκαλώντας μεταξύ άλλων και έντονη αγγειοδιαστολή [8].

Αυτή τη στιγμή τέσσερα mAbs για την πρόληψη της επεισοδιακής ή/και χρόνιας ημικρανίας έχουν μελετηθεί και έχουν πάρει έγκριση για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες ημικρανίας τον μήνα. Αυτά είναι το erenumab (Aimovig™), το fremanezumab (Ajovy™), το galcanezumab (Emgality™) και το eptinezumab (Vyapti™) [1-4]. Λόγω του μεγάλου μοριακού τους βάρους θεωρείται ότι δεν διαπερνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και η δράση τους περιορίζεται περιφερικά στο τρίδυμο-αγγειακό σύστημα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής όλων των mAbs είναι μεγάλος και τα τρία κυκλοφορούντα χορηγούνται υποδορίως μια φορά τον μήνα (ή και μια φορά το τρίμηνο τα 625 mg του fremanezumab) [8,9]. Συνοπτικά, τα βασικά χαρακτηριστικά των τεσσάρων εγκεκριμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Οι κυριότερες κλινικές μελέτες που τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα κάθε mAb είναι οι εξής (σε όλα τα αποτελέσματα υπήρχε διαφορά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης):

Η μελέτη ARISE [10], η οποία διεξήχθη και σε ερευνητικά κέντρα στην χώρα μας σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, έδειξε μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα κατά 2,9 στην μηνιαία υποδόρια χορήγηση 70 mg erenumab σε σχέση με 1,8 στο εικονικό φάρμακο (placebo). Στην μελέτη STRIVE [11] επίσης σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, τα 70 και τα 140 mg erenumab (μηνιαίως για 6 μήνες) μείωσαν κατά 3,2 και 3,7 ημέρες αντίστοιχα τις ημέρες ημικρανίας σε σχέση με 1,8 ημέρες στο εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των ημερών ημικρανίας/μήνα στη βασική εκτίμηση ήταν 8,3.

Η μελέτη HALO [12] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7 ημέρες ημικρανίας τον μήνα στις 12 εβδομάδες όταν χορηγήθηκε η δόση των 225 mg fremanezumab μηνιαία υποδορίως και μείωση κατά 3,4 ημέρες ημικρανίας τον μήνα όταν χορηγούνταν η δόση των 625 mg fremanezumab ανά τρίμηνο. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 2,2 στις 12 εβδομάδες.

Η μελέτη EVOLVE-2 [13] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 4,3 και 4,2 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για τα 120 και 240 mg υποδορίως galcanezumab αντίστοιχα, σε σχέση με 2,3 ημέρες ανά μήνα για το εικονικό φάρμακο. Στην μελέτη REGAIN [14], σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του CGRP ή του υποδοχέα του

Εμπορικό όνομα	Aimovig™	Ajovy™	Emgality™	Vyepti™
INN ή code name	AMG334/ erenumab	TEV-48125/ fremanezumab	LY2951742/ galcanezumab	ALD403/ eptinezumab
Εταιρεία	Amgen/ Novartis	TEVA	Eli Lilly & Co	Lundbeck
Molecular format	Human IgG ₂	Humanized IgG ₂	Humanized IgG ₄	Humanized IgG ₁
Στόχος	CGRP Receptor	CGRP	CGRP	CGRP
Χορήγηση	SC	SC	SC	IV
Δοσολογικό σχήμα	70-140mg SC ανά 28 ημέρες	225mg SC ανά μήνα ή 3 x 225mg SC ανά 3 μήνες	120mg SC το μήνα (240mg αρχική δόση)	100-300mg IV κάθε 12 εβδομάδες
Ένδειξη σε ΕΕ και Ελλάδα (κοινή και για τα 4)	Ενδείκνυται για την προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα			
Χρόνος λήψης ένδειξης	7/2018	2/2019	11/2018	1/2022
Στην Ελλάδα κυκλοφορεί	Από 2/2019	Από 7/2020	Από 6/2021	Όχι
Θετική λίστα ΕΟΠΥΥ	Από 2/2022	Από 7/2021	Από 10/2022	Όχι

οι αντίστοιχες μηνιαίες ημέρες μείωσης της ημικρανίας ήταν 4,8 για τα 120 mg και 4,6 για τα 240 mg, ενώ η μηνιαία μείωση για το εικονικό φάρμακο ήταν 2,7.

Η ενδοφλέβια χορήγηση eptinezumab μείωσε τις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα από τις 8,5 στη βασική εκτίμηση, κατά 3,9 στις 12 εβδομάδες για τη δόση των 300 mg, κατά 3,9 ημέρες/μήνα για τη δόση των 100 mg και κατά 4,0 ημέρες/μήνα για τη δόση των 30 mg, έναντι μείωσης 3,2 ημέρες/μήνα που επετεύχθη με το εικονικό φάρμακο^[15].

Στις κλινικές μελέτες των mAbs, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ήταν ως επί το πλείστον ήπιες μέχρι μέτριας σοβαρότητας με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης μεταξύ της ενεργής ομάδας και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή των mAbs αναφέρθηκαν σε χαμηλά ποσοστά (1-4%) και αφορούσαν κυρίως δυσκοιλιότητα και δυσανεξία στην κόπωση, επίσης με παρόμοια ποσοστά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα >2% ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ναυτία, ιγμορίτιδα, φαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, αρθραλγίες, μυϊκοί σπασμοί, και ζάλη. Δεν διαπιστώθηκε ηπατοτοξικότητα, αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή αυξημένος κίνδυνος για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό συμβάν. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ρητά ότι τα mAbs που χρησιμοποιούνται στην ημικρανία δεν έχουν ως στόχο το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε αυτό διαφέρουν από τα mAbs που χρησιμοποιούνται σε άλλες παθήσεις

στην νευρολογία όπως την πολλαπλή σκλήρυνση. Στοιχεία από τις κλινικές μελέτες έδειξαν την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε μικρό ποσοστό, από 0 μέχρι 3,1% και αυτή τη στιγμή δε θεωρείται αναγκαίο στην κλινική πράξη η αναζήτηση τους^[10-15].

3. Μικρά μόρια με στόχο το CGRP για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας ή και τη θεραπεία των κρίσεων ημικρανίας.

Το πρώτο μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP που ολοκλήρωσε το κλινικό πρόγραμμα και έχει άδεια κυκλοφορίας είναι το rimegepant, που κυκλοφορεί στην ΕΕ με το εμπορικό όνομα Vyndura™. Η εμπορική του κυκλοφορία στην Ελλάδα αναμένεται το πρώτο τρίμηνο του 2023. Η μελέτη 301^[16] για την οξεία θεραπεία της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα έδειξε στις 2 ώρες επίτευξη ελευθερίας από την κεφαλαλγία σε ποσοστό 21,2% και ελευθερία από το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα (φωτοφοβία/ναυτία/ηχοφοβία) σε ποσοστό 35,1% των ασθενών που έλαβαν από του στόματος εφάπαξ δόση rimegepant 75mg (στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά σε σύγκριση με 10,9% και 26,8% αντίστοιχα για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η μελέτη 305^[17] για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας σε ασθενείς με ιστορικό 4-18 κρίσεων το μήνα, έδειξε μείωση στον μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα (ΗΗΜ) κατά 4,3 ημέρες στις εβδομάδες 9-12

με χορήγηση μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα από του στόματος rimegepant 75mg (στατιστικά σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο που πέτυχε 3,5 ημέρες μείωση). Επίσης σε ποσοστό 49,1% επιτεύχθηκε με το rimegepant μείωση $\geq 50\%$ στις ΗΗΜ έναντι 41,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Το atogepant είναι ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP. Το κλινικό πρόγραμμα έχει ολοκληρωθεί, αν και δεν έχει δημοσιευτεί πλήρως και έχει υποβληθεί (Ιούλιος 2022) αίτημα στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για έγκριση στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας. Η μελέτη ADVANCE^[18] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7, 3,9 και 4,2 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για τις δόσεις 10 mg, 30 mg και 60 mg atogepant αντίστοιχα στις 12 εβδομάδες. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 2,5 ημέρες στις 12 εβδομάδες. Στην μελέτη PROGRESS^[19] σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία οι αντίστοιχες μηνιαίες ημέρες μείωσης της ημικρανίας ήταν 6,9 για την μια φορά ημερησίως χορήγηση 60 mg atogepant και μείωση κατά 7,5 ημέρες ημικρανίας για τις δύο φορές ημερησίως χορήγηση 30 mg atogepant. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 5,1 στις 12 εβδομάδες. Συνοπτικά, τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο μικρών μορίων που στοχεύουν τον υποδοχέα του CGRP περιγράφονται στον Πίνακα 2.

4. Συστάσεις σχετικά με την χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων με στόχο το CGRP/ CGRPr στην κλινική πράξη

Τη στιγμή που γράφεται αυτό το κείμενο (Νοέμβριος 2022) τα AimovigTM, AjovyTM και πολύ πρόσφατα το EmgalityTM έχουν ενταχθεί στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ, και έτσι συνταγογραφούνται και αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ μετά από έγκριση μέσω του ΣΗΠ. Ακολουθεί το VyeptiTM, πιθανότατα μετά το 2023. Για τα τρία πρώτα υπάρχει ασφαλώς η δυνατότητα ιδιωτικής αγοράς. Η ένδειξη με την οποία κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση, αναφέρει πως μπορούν να χορηγηθούν για την πρόληψη της ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 μέρες με ημικρανία το μήνα^[1-4]. Η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας είναι πως η χρήση των φαρμάκων αυτών πρέπει να πραγματοποιείται με τους ακόλουθους γενικούς κανόνες.

Καταρχάς, η έναρξη, παρακολούθηση και διακοπή θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα / μικρά μόρια κατά CGRP/CGRP_r πρέπει να γίνεται αποκλειστικά από νευρολόγο. Σε περίπτωση παρακολούθησης ασθενών σε άλλα μη-ειδικά ιατρεία, όπως για παράδειγμα ιατρεία πόνου, κρίνουμε απαραίτητο πως για τη χρήση αυτών των θεραπειών πρέπει στην κλινική ομάδα να συμμετέχει νευρολόγος. Αναλόγως με τη μηνιαία συχνότητα της ημικρανίας (μέρες ανά μήνα), βάσει ημερολογίου κεφαλαλγίας που πρέπει να τη-

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μικρών μορίων με στόχο τον υποδοχέα του CGRP

Εμπορικό όνομα	Vydura®	Δεν υπάρχει ακόμα στην Ευρώπη
INN ή code name	BHV3000/ rimegepant	AGN-241689/ atogepant
Εταιρεία	Pfizer/Biohaven	AbbVie
Molecular format	Μικρό μόριο	Μικρό μόριο
Στόχος	CGRP Receptor	CGRP Receptor
Χορήγηση	Από του στόματος	Από του στόματος
Δοσολογικό σχήμα	Θεραπεία της ημικρανικής κρίσης: 75mg από του στόματος, ανάλογα με τις ανάγκες, μία φορά την ημέρα (οξεία θεραπεία) Προληπτική θεραπεία: 75mg από του στόματος κάθε δεύτερη ημέρα	Προληπτική θεραπεία στην επεισοδιακή ημικρανία: 10 mg, 30 mg ή 60 mg ημερησίως Προληπτική θεραπεία στην χρόνια ημικρανία: 60 mg μία φορά την ημέρα ή 30mg δύο φορές ημερησίως
Ένδειξη	Ενδείκνυται για χρήση: <ul style="list-style-type: none"> στην οξεία θεραπεία της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα, σε ενήλικες στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 κρίσεις ημικρανίας ανά μήνα. (06/2022) 	Δεν υπάρχει. Έγινε κατάθεση EMA τον Ιούλιο 2022
Στην Ελλάδα κυκλοφορεί	Αναμένεται	Όχι
Θετική λίστα ΕΟΠΥΥ	Όχι	Όχι

ρείται για τουλάχιστον 3 μήνες προ της έναρξης θεραπείας, και αφού γίνει η βέλτιστη προσπάθεια για την αντιμετώπιση των κρίσεων με την καλύτερη δυνατόν φαρμακευτική αγωγή αλλά και τις απαραίτητες αλλαγές στον τρόπο ζωής (πρόσληψη επαρκούς ποσότητας ύδατος, τακτικά γεύματα, άσκηση, επαρκής ύπνος), αν ο θεράπων το κρίνει απαραίτητο, τότε προτείνεται η έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα να γίνεται ως εξής:

Συστάσεις σχετικά με την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα στην ημικρανία

Α. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει τεκμηρίωση ότι θα ωφεληθούν ασθενείς με 1-3 ημέρες ημικρανίας τον μήνα.

Β. Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 4-7 ημέρες με ημικρανία το μήνα (χαμηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία) και εφόσον ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι απαιτείται προφυλακτική θεραπεία, έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το μόριο ή τον υποδοχέα του CGRP μπορεί να γίνει όταν ο ασθενής έχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία από τις ημικρανίες του. Για την αξιολόγηση της αναπηρίας που προκαλεί η ημικρανία, προτείνεται η χρήση κλιμάκων όπως η HIT-6 ή η MIDAS, η οποία είναι σταθμισμένη και στα ελληνικά [20]. Μέτρια αναπηρία είναι αυτή που καταγράφεται με βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS >11 ή στην κλίμακα HIT-6 >50.

Η έναρξη προφυλακτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί γίνει είτε με τις εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη), είτε με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP, τα οποία στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς εμπειρία προληπτικής αγωγής. Να σημειωθεί πως για γίνει αίτημα για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται συχνότητα τουλάχιστον 8 ημερών με ημικρανία το μήνα, και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατόν να γίνει δεκτό αίτημα για αυτή την κατηγορία ασθενών. Θα πρέπει να σημειωθεί πως στην κλινική πράξη, αν μια προηγούμενη από του στόματος προληπτική θεραπεία θεωρηθεί πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα, εφόσον πληρούνται τα προτεινόμενα κριτήρια, να γίνει έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί παράλληλα με την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της από του στόματος λαμβανόμενης αγωγής.

Γ. Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το

μήνα (υψηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία) δεν απαιτείται η πιστοποίηση βαθμού αναπηρίας μέσω κλιμάκων, με δεδομένο πως με αυτή τη συχνότητα κρίσεων ημικρανίας η πλειονότητα των ασθενών θα παρουσιάζει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία στις κλίμακες HIT-6 και MIDAS.

Η έναρξη προληπτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί να γίνει είτε με τις εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη), είτε με μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP, τα οποία στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς εμπειρία προληπτικής αγωγής. Να σημειωθεί πως σε περίπτωση αιτήματος για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται η αποτυχία ή αντένδειξη στη χρήση όλων των εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής για αυτή την κατηγορία ασθενών και επισύναψη κλιμάκων, όπως η HIT-6 ή και η MIDAS. Θα πρέπει να σημειωθεί πως στην κλινική πράξη, αν μια προηγούμενη από του στόματος προληπτική θεραπεία θεωρηθεί πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα, εφόσον πληρούνται τα προτεινόμενα κριτήρια, να γίνει έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί παράλληλα με την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της από του στόματος λαμβανόμενης αγωγής.

Δ. Σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία δεν απαιτείται χρήση κλιμάκων. Η έναρξη προληπτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί να γίνει είτε με τις εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη, να ληφθεί υπόψη όμως πως μόνο η τοπιραμάτη διαθέτει σημαντική βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη δράση της στη χρόνια ημικρανία), ή με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α, ή με μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP, τα οποία στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς εμπειρία προληπτικής αγωγής, όπως άλλωστε και η βοτουλινική τοξίνη τύπου Α. Να σημειωθεί πως σε περίπτωση αιτήματος για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ για αυτή την κατηγορία ασθενών, απαιτείται η αποτυχία σε 3 κύκλους θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α ή αντένδειξη στη χρήση της και επισύναψη κλιμάκων όπως η HIT-6 ή και η MIDAS. Επίσης, αν στην χρόνια ημικρανία ο ασθενής λαμβάνει από του στόματος προληπτική θεραπεία και θεωρείται πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα να γίνει

έναρξη θεραπείας. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί, να γίνει η έναρξη μονοκλωνικού αντισώματος, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της. Αντίστοιχη πρέπει να είναι και η προσέγγιση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου A. Επί πλήρους αποτυχίας (μετά από 3 εγχύσεις σύμφωνα με το πρωτόκολλο PREEMPT), η αγωγή με την βοτουλινική τοξίνη τύπου A διακόπτεται και γίνεται έναρξη με μονοκλωνικά αντισώματα. Επί μερικής αποτυχίας, θα μπορούσε να αξιολογηθεί η συνέχιση της θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου A και η εκ παραλλήλου έναρξη αγωγής με μονοκλωνικά αντισώματα. Γενικότερα, το πιθανό όφελος της συγχορήγησης στην χρόνια ημικρανία, θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη συνεργική δράση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου A (που δρα στις εξωκράνιες αμύελλες C αισθητικές ίνες αναστέλλοντας την έκκριση και του CGRP) με τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το ίδιο το CGRP ή τον υποδοχέα του. Ειδικά για την φρεμανεζουμάμπη έχει δείχθει ότι αποτρέπει την ενεργοποίηση των Aδ αισθητικών ιών, αλλά όχι των C ιών^[21]. Η άποψη της συγχορήγησης υποστηρίζεται και βιβλιογραφικά^[22] και από το updated consensus της American Headache Society^[23], αλλά δεν είναι επί του παρόντος αποδεκτή από τον ΕΟΠΥΥ. Οι συ-

στάσεις του Κλάδου Κεφαλαλγίας περιλαμβάνονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.

Συστάσεις σχετικά με την αξιολόγηση της προφυλακτικής θεραπείας της ημικρανίας με μονοκλωνικά αντισώματα και με την αξιολόγηση διακοπής της προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, σημαντικός αριθμός ασθενών που υποβάλλεται σε προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά της ημικρανίας, θα δει σημαντική βελτίωση από τον πρώτο μήνα θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς που η αρχική τους ανταπόκριση γίνεται μετά τον 2ο ή και τον 3ο μήνα θεραπείας. Εφόσον κάποιος ασθενής ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, αξιολόγηση της πορείας του θα πρέπει να γίνει μετά την 3η μηνιαία χορήγηση (ή κατά τον τρίτο μήνα θεραπείας, αν η θεραπεία γίνεται με ανά τρίμηνο χορήγηση fremanezumab). Σε περιπτώσεις με βεβαρυμμένο ιστορικό και πολλαπλές αποτυχημένες προληπτικές αγωγές, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας με μονοκλωνικά αντισώματα προτείνεται να γίνει σε διάστημα 6 μηνών από την έναρξη.

Όπως συμβαίνει και με τις από του στόματος προληπτικές θεραπείες, επιτυχημένη θεωρείται μια θεραπεία που έχει μειώσει τη συχνότητα (ημέρες με ημικρανία/μήνα) τουλάχιστον κατά 50%, ενώ και το

Πίνακας 3. Συνοπτικές συστάσεις Κλάδου Κεφαλαλγίας ΕΝΕ για την έναρξη χρήση mAbs έναντι CGRP/ CGRP_r στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας.

Ημέρες με ημικρανία το μήνα	Σύσταση για χρήση, βάσει επίσημης ένδειξης και βιβλιογραφίας και εφόσον απαιτείται προληπτική θεραπεία στον ασθενή	Απαιτήσεις ΕΟΠΥΥ στο ΣΗΠ
1-3	Δεν προτείνεται	Δεν εγκρίνεται, καθώς απαιτούνται τουλάχιστον 8 ημέρες το μήνα
4-7*	Τα mAbs ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη, η φλουναριζίνη και η προπρανολόλη. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Δεν εγκρίνεται, καθώς απαιτούνται τουλάχιστον 8 ημέρες το μήνα
8-14	Τα mAbs ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη, η φλουναριζίνη και η προπρανολόλη. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Αποτυχία ή αντένδειξη όλων της εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη)
Χρόνια Ημικρανία	Τα mAbs ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη** και η βοτουλινική τοξίνη τύπου A. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Αποτυχία ή αντένδειξη όλων της εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη) και αποτυχία τριών κύκλων βοτουλινικής τοξίνης τύπου A
ΣΗΠ: Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ * εφόσον συνυπάρχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία ** η προπρανολόλη και η φλουναριζίνη είναι επίσης εγκεκριμένες στη χρόνια ημικρανία, με χαμηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητάς τους		

30% μείωση μπορεί να θεωρηθεί ως σημαντικό, ειδικά σε περιπτώσεις χρόνιας ημικρανίας. Άλλα κριτήρια εκτίμησης της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας είναι η βαθμολογία στις κλίμακες MIDAS και HIT-6. Επιτυχημένη θεωρείται μια θεραπεία αν η βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS μειώνεται σημαντικά, για παράδειγμα κατά τουλάχιστον 5 βαθμούς για αρχικές βαθμολογίες ως 20 ή κατά 30% ή περισσότερο για αρχικές βαθμολογίες μεγαλύτερες του 20. Στην κλίμακα HIT-6 μείωση της αρχικής βαθμολογίας κατά τουλάχιστον 5 βαθμούς συνιστά θετική ανταπόκριση.

Σημαντικό είναι και το χρονικό διάστημα για το οποίο πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία. Αυτή η απόφαση πρέπει πάντα να λαμβάνεται έχοντας υπόψη στοιχεία ασφάλειας, αποτελεσματικότητας, αλλά και την χρόνια και υποτροπιάζουσα φύση της νόσου. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν επιδείξει το εξαιρετικό προφίλ βραχυπρόθεσμης αποτελεσματικότητας ασφαλείας που έχουν στις σχετικά μικρές διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες, με διάρκεια 3 ή 6 μηνών στην διπλά-τυφλή φάση και ως 2 ετών στην ανοικτή τους φάση [7-12]. Επιπροσθέτως, τα ως τώρα μακροχρόνια στοιχεία συνηγορούν για επιβεβαίωση αυτού του προφίλι, τόσο για την ασφάλεια, όσο και για την αποτελεσματικότητα. Για το erenumab, του οποίου το κλινικό πρόγραμμα προηγήθηκε χρονικά, υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία ανοικτής επέκτασης ως και πενταετούς χορήγησης [24], ενώ αντίστοιχα στοιχεία υπάρχουν από μικρότερης διάρκειας επεκτάσεις μελετών ή από μελέτες παρατήρησης και για τα άλλα μονοκλωνικά αντισώματα [25,26]. Επίσης, είναι δεδομένο πως η ημικρανία είναι μια χρόνια νόσος, η οποία μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις στην κλινική της πορεία και πως υπάρχουν περιπτώσεις που μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να απαιτείται.

Με βάση τα παραπάνω και με κριτήριο πάντα το όφελος του ασθενή, η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας είναι πως σε περιπτώσεις επιτυχημένης θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, για την απόφαση της διακοπής της θεραπείας πρέπει να ληφθεί υπόψη το εξατομικευμένο ιστορικό του ασθενούς. Σε περιπτώσεις ημικρανίας με αρχική συχνότητα 4-7 ημέρες με ημικρανία το μήνα, αξιολόγηση ενδεχόμενης διακοπής της θεραπείας μπορεί να γίνει στους 12 μήνες. Σε αρχική συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το μήνα και σε χρόνια ημικρανία, αξιολόγηση ενδεχόμενης διακοπής της θεραπείας πρέπει να γίνει στους 18-24 μήνες. Ειδικά στην τελευταία περίπτωση, αυτής της χρόνιας ημικρανίας, μπορεί να υπάρξει ανάγκη μια πετυχημένη θεραπεία να διαρκέσει σαφώς περισσότερο Συνεπώς, ανάλογα με την αρχική κατάσταση, το ιστορικό αποτυχημένων προληπτικών θεραπειών και τον βαθμό ανταπόκρισης του ασθενούς, η συνέχιση της προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θα πρέπει να εναπόκειται στην κρίση του θεράποντα ιατρού, καθώς με τον όρο αξιολόγηση της διακοπής

της θεραπείας δεν σηματοδοτείται η απόλυτη ανάγκη για δοκιμαστική διακοπή. Για να παραθέσουμε ένα παράδειγμα, το οποίο προφανώς δεν καλύπτει όλες τις περιπτώσεις: Σε ασθενή με υψηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία, αποτυχία σε 3 προληπτικές αγωγές πρώτης γραμμής και επιτυχή θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα για ένα έτος, όπου από τις 14 έχει πέσει στις 7 ημέρες με ημικρανία το μήνα, η συνέχιση της θεραπείας είναι πιο ορθολογική επιλογή από τη διακοπή της. Συνολικά, οι ομόφωνες θέσεις του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας καταγράφονται στον Πίνακα 4.

Συστάσεις σχετικά με την χρήση μικρών μορίων που ανταγωνίζονται τον CGRP για τη θεραπεία ημικρανικών κρίσεων ή την προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας

Όσον αφορά καταρχάς τη χρήση του rimegepant, όταν και εφόσον αυτό είναι εμπορικά διαθέσιμο στην Ελλάδα (πρώτο τρίμηνο 2023), η χρήση του στη θεραπεία των κρίσεων ημικρανίας προτείνεται αρχικά να εξετάζεται σε ασθενείς που έχουν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα, αντένδειξη στη χρήση ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες στις υπάρχουσες θεραπείες πρώτης γραμμής (αναλγητική, ΜΣΑΦ, τριπτάνες). Η χρήση του στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας προτείνεται να εξετάζεται σε ασθενείς με ανεπαρκή αποτελεσματικότητα, αντένδειξη στη χρήση ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες στις υπάρχουσες θεραπείες, που περιλαμβάνουν τις κλασικές από του στόματος θεραπείες, αλλά και τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP/CGRP. Το αν και πότε το φάρμακο θα εισαχθεί στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ είναι επί του παρόντος άγνωστο, ωστόσο με την εμπορική κυκλοφορία ενός φαρμάκου στη χώρα μας είναι εφικτή η κατάθεση αιτήματος στο ΣΗΠ, στην κατηγορία «φάρμακα εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων» αν αυτό απαιτείται, κατά την κρίση του θεράποντα.

Συστάσεις σχετικά με την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα στην αθροιστική κεφαλαλγία

Με βάση κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση CGRP μπορεί να πυροδοτήσει κρίση αθροιστικής κεφαλαλγίας στην συντριπτική πλειοψηφία ασθενών με αθροιστική κεφαλαλγία σε ενεργή φάση [27], σχεδιάσθηκαν κλινικές μελέτες με αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα ως προφυλακτική θεραπεία. Το galcanezumab δοκιμάστηκε από τους Goadsby et al [28] σε μια τυχαίοποιημένη συγκριτική με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 106 ασθενείς με επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία. Παρότι η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω χαμηλού ρυθμού ένταξης ασθενών, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην εβδομαδιαία συχνότητα των κρίσεων μετά τη χορήγηση μόνο μιας δόσης 300 mg galcanezumab (μείον 8,7 κρίσεις), συγκριτικά με το εικονικό φάρ-

Πίνακας 4. Συνοπτικές συστάσεις Κλάδου Κεφαλαλγίας ENE για την αξιολόγηση θεραπείας με mAbs έναντι CGRP/CGRP α στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας και την αξιολόγηση διακοπής τέτοιας θεραπείας.

Ημέρες με ημικρανία το μήνα όταν έγινε η έναρξη της θεραπείας	Χρόνος αρχικής αξιολόγησης αποτελεσματικότητας	Κριτήρια αξιολόγησης αποτελεσματικότητας	Χρόνος δοκιμαστικής διακοπής και επαναξιολόγησης*
4-7	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >50% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	12 μήνες
8-14	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >50% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	12 -24 μήνες
Χρόνια Ημικρανία	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >30% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	12-24 μήνες

μακο (μείον 5,2 κρίσεις) για συνολικό διάστημα 3 εβδομάδων. Το galcanezumab είχε παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το εικονικό φάρμακο, πέραν από το άλγος στην περιοχή της χορήγησης που αναφέρθηκε από 8% των ασθενών που έλαβαν galcanezumab. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων στηριζόμενος σε αυτήν την μελέτη, θεωρεί ότι δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ξεκάθαρα ότι το galcanezumab μείωσε την συχνότητα των κρίσεων στην επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία και δεν πρόσθεσε την ένδειξη αυτή στην άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου στην ΕΕ [29].

Μια πρόσφατη πολυκεντρική διπλά τυφλή συγκριτική με εικονικό φάρμακο μελέτη από τους Dodick et al [30] σε 237 ασθενείς με χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία δεν κατάφερε να επιτύχει τον πρωταρχικό της στόχο που καθορίστηκε ως η σημαντική μείωση της εβδομαδιαίας συχνότητας των κρίσεων σε ασθενείς που έλαβαν 300 mg galcanezumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Δυο πολυκεντρικές διπλά τυφλές συγκριτικές με εικονικό φάρμακο μελέτες με τη χρήση

fremanezumab, η μια σε χρόνια [31] και η άλλη σε επεισοδιακή [32] αθροιστική κεφαλαλγία τερματίστηκαν πρόωρα λόγω ματαιότητας (futility) ολοκλήρωσής τους, χωρίς να υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της fremanezumab. Με βάση τα παραπάνω, τα υπάρχοντα στοιχεία συνηγορούν υπέρ μιας μάλλον μέτριας αποτελεσματικότητας των αντί-CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων ως προφυλακτική θεραπεία για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία, αλλά όχι για τη χρόνια μορφή της [33]. Παρόλο αυτά, η χορήγηση galcanezumab θα μπορούσε ίσως να δοκιμασθεί ως προφυλακτική αγωγή για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία, σε ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις, μέσα από αίτημα στο ΣΗΠ ως θεραπεία εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων, μέχρι περισσότερα δεδομένα να είναι διαθέσιμα. Η προφυλακτική αγωγή για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία με eritinezumab αξιολογείται την παρούσα στιγμή στα πλαίσια μιας μεγάλης πολυκεντρικής διπλά τυφλής συγκριτικής με εικονικό φάρμακο μελέτης που διεξάγεται και στην Ελλάδα.

5. Σύνοψη και συμπεράσματα

Μια σειρά από καινοτόμες θεραπείες με στόχο το CGRP ή τον υποδοχέα του είναι διαθέσιμα στη χώρα μας ή επίκειται η έλευσή τους. Για κάποια από αυτά, υπάρχει η δυνατότητα συνταγογράφησης μέσω ΕΟΠΥΥ. Όπως σε κάθε νέα θεραπεία, η ενσωμάτωση στην κλινική πράξη είναι ουσιαστικής σημασίας για την παροχή της καλύτερης δυνατής φροντίδας σε όσους την χρειάζονται, λαμβάνοντας υπόψιν καταρχάς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της. Οι προαναφερθείσες συστάσεις εκφράζουν την εμπειρισταμένη άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, μετά από αξιολόγηση των ως τώρα διαθέσιμων δεδομένων. Για τη δημιουργία τους, πέρα από τα δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ληφθεί υπόψιν και αντίστοιχες συστάσεις από τις ΗΠΑ και την ΕΕ [23,34-36], που δημιουργήθηκαν με αντίστοιχο τρόπο και αντίστοιχο σκεπτικό, προσαρμοσμένες στις συνθήκες της χώρας μας. Οι παρούσες συστάσεις θα πρέπει να επαναξιολογηθούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 3 έτη από την παρούσα αναθεώρηση τους.

Δήλωση συμφερόντων

MB: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly Lundbeck, Novartis και Teva. Ε.Δ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly, Novartis, Tikun, ELPEN και Teva. ΓΒ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, Novartis και Teva. JR: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, Novartis και Teva. AA: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, Novartis και Teva. Οι υπόλοιποι συγγραφείς δεν αναφέρουν κάποια σύγκρουση συμφερόντων.

Βιβλιογραφία

- [1] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>, accessed online on 02-10-2022
- [2] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>, accessed online on 02-10-2022
- [3] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>, accessed online on 02-10-2022
- [4] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti>, accessed online on 02-10-2022
- [5] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>, accessed online on 11-10-2022
- [6] <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-submits-marketing-authorization-application-to-ema-for-atogepant-for-preventive-treatment-migraine.htm>, accessed online on 11-02-2022
- [7] Βικελής Μ, Δερμιτζάκης Ε, Σπίγγος Κ και συν. Άρθρο Συναίνεσης: Η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για την ενσωμάτωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην κλινική πράξη. *Νευρολογία* 2019, 28:4, 11-16.
- [8] Russell FA, King R, Smillie S.-J et al. Calcitonin gene-related peptide: Physiology and pathophysiology *Brain Physiol Rev* 2014;94: 1099–1142
- [9] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-350.
- [10] Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38:1026–1037
- [11] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2018; 377:2123–2132
- [12] Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1999–2008.
- [13] Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-1454.
- [14] Detke HC, Goadsby PJ, Wang S et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-e2221.
- [15] Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:1100–1107.
- [16] Croop R et al. *Lancet* 2019;394:737–745.
- [17] Croop R et al. *Lancet* 2021; 397:51–60.
- [18] Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2021; 385:695–706.
- [19] Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Results from the PROGRESS Phase 3 Trial. Presented at the American Headache Society (AHS) Virtual Meeting, June 9-12, 2022.
- [20] Oikonomidi T, Vikelis M et al. Reliability and Validity of the Greek Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Pharmacoecon Open*. 2018 Mar;2(1):77-85.
- [21] Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache*. 2020 Jun;60(6):1056-1065. doi: 10.1111/head.13843. Epub 2020 May 21. PMID: 32437038.
- [22] Scuteri D, Tonin P, Nicotera P et al. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2022;1;14(8):529
- [23] Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-1039
- [24] Ashina M et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021 May;28(5):1716-1725.
- [25] Pozo- Rorich et al. Long-term treatment with galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the open-label extension of the REGAIN study. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(5):731-742.
- [26] Blumenfeld A et al. Long-term reductions in disease impact in patients with chronic migraine following preventive treatment with eptinezumab. *BMC Neurol* 2022;8;22(1):251. doi: 10.1186/s12883-022-02774-3.
- [27] Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, et al. Effect of infusion of calcitonin gene-related peptide on cluster headache attacks: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1187-97.
- [28] Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*. 2019;381:132-41
- [29] https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-emgality-galcanezumab_en.pdf, accessed online on 11-02-2022
- [30] Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. 2020;40:935-48
- [31] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338>
- [32] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046>
- [33] Argyriou AA, Vikelis M, Mantovani et al. Recently available and emerging therapeutic strategies for the acute and prophylactic management of cluster headache: a systematic review and expert opinion. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(2):235-248.
- [34] American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59(1):1-18.
- [35] Sacco S, Bendtsen L, Ashina M et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6.
- [36] Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;11;23(1)

δραστηριότητες
συνέθεσαν
βιβλία

Άρθρα...

νευρολογικά

«Η δημοσίευση άρθρων στο περιοδικό "ΑΡΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ" δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ενημέρωσή

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΜΟΡΦΙΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ.

Κλεάνθη Σπανάκη^[1], Σπύρος Κονιτσιώτης^[2], Παντελής Στάθης^[3], Γεώργιος Τάγαρης^[4], Γεωργία Ξηρομερήσιου^[5], Γεώργιος Παρασκευάς^[6], Μαριάνθη Αρναούτογλου^[7], Δημήτριος Παρίσις^[8], Ζηνοβία Κεφαλοπούλου^[9], Βασιλική Σάκκου^[10], Μαρία Σταμέλου^[11,12], Λεωνίδας Στεφανής^[12].

^[1] Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

^[2] Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

^[3] Νοσοκομείο Mediterraneo, Αθήνα

^[4] Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Γ. Γεννηματάς»

^[5] Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας

^[6] Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικών"

^[7] Α' Νευρολογική Κλινική Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

^[8] Β' Νευρολογική Κλινική Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

^[9] Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πάτρας

^[10] Τμήμα Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

^[11] Τμήμα Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα

^[12] Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αιγινήτειον"

Περίληψη

Εισαγωγή: Η απομορφίνη είναι ένας ντοπαμινεργικός αγωνιστής που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον. Έχει υψηλή αποτελεσματικότητα και ταχεία έναρξη δράσης. Στη χώρα μας δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για τη χρήση της.

Σκοπός/ Υλικό/ Μέθοδοι: Σκοπός της εργασίας είναι η δημιουργία ενός κειμένου που θα βοηθάει τον Έλληνα νευρολόγο να επιλέγει την απομορφίνη στον κατάλληλο ασθενή και στον κατάλληλο χρόνο σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία και την εμπειρία ειδικών στις κινητικές διαταραχές.

Αποτελέσματα: Η απομορφίνη κυκλοφορεί στην Ελλάδα σε μορφή υποδόριας ένεσης που χορηγείται εφάπαξ και σε μορφή συνεχούς υποδόριας έγχυσης με ειδική αντλία. Η ένεση απομορφίνης ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της πρωινής ακινησίας και των επεισοδίων off που εμφανίζονται παρά την σωστή λήψη της αγωγής, ιδίως όταν αυτά είναι μεμονωμένα ή απρόβλεπτα. Καθώς η αποτελεσματικότητά της δεν φαίνεται να αποδυναμώνεται με το χρόνο, μπορεί να χορηγηθεί από το αρχικό στάδιο της προχωρημένης νόσου. Η αντλία απομορφίνης είναι μια από τις τρεις τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες που ενδείκνυται για τους ασθενείς που εμφανίζουν δυσλειτουργικές κινητικές διακυμάνσεις παρά τη βέλτιστη από του στόματος φαρμακευτική αγωγή. Οδηγεί σε σημαντική μείωση του συνολικού ημερήσιου χρόνου off. Συνιστά την πιο εύκολη να εφαρμοστεί τεχνολογικά υποβοηθούμενη θεραπεία καθώς δεν απαιτεί τη συνδρομή άλλων ειδικοτήτων, ούτε μείζονες παρεμβάσεις στο σώμα του ασθενούς. Ωστόσο, το προφίλ του κάθε ασθενούς είναι αυτό που θα καθορίσει την κατάλληλη τεχνολογικά υποβοηθούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση των επιπλοκών του προχωρημένου σταδίου της νόσου.

Συμπέρασμα: Αναδεικνύεται η μοναδική θέση της απομορφίνης στη θεραπευτική φαρέτρα της νόσου Πάρκινσον.

Λέξεις ευρετηρίου: Νόσος Πάρκινσον, Τεχνολογικά Υποβοηθούμενες Θεραπείες, Πένα Απομορφίνης, Αντλία Απομορφίνης

EXPERT OPINION: APOMORPHINE IN THE TREATMENT OF PARKINSON DISEASE

Cleanthe Spanaki^[1], Spyros Konitsiotis^[2], Pantelis Stathis^[3], George Tagaris^[4], Georgia Xiromerisiou^[5], George Paraskevas^[6], Marianthi Arnaoutoglou^[7], Dimitrios Parisi^[8], Zinovia Kefalopoulou^[9], Vasiliki Sakkou^[10], Maria Stalemu^[11,12], Leonidas Stefanis^[12].

^[1] Neurology Department, University Hospital of Iraklion, Crete

^[2] Neurology Department, University Hospital of Ioannina

^[3] Mediterraneo Hospital, Athens

^[4] General Hospital "G. Genimatas", Athens^[5] Neurology Department, University Hospital of Thessaly^[6] Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens ATTIKON University Hospital^[7] First Neurology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital^[8] Second Neurology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital^[9] Neurology Department, University Hospital of Patras^[10] Parkinson and Movement Disorders Clinic, Iatrikon Medical Center, Athens^[11] YGEIA Hospital, Athens^[12] First Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens AIGINITION University Hospital

Abstract

Background: Apomorphine is a potent short-acting dopamine receptor agonist for the treatment of Parkinson disease (PD). In Greece, official guidelines for its use in everyday clinical practice are lacking.

Aim: This document is designed to serve as a reference guide for the general neurologist on how to identify and treat PD patients that could benefit from apomorphine intermittent injections in continuous infusion. It is based on experts' opinion and a literature review.

Results: In Greece, apomorphine can be found in two formulations; as a pen for subcutaneous injection and as a pump for continuous infusion. Due to its rapid onset of action, apomorphine injection can be used as a rescue therapy in case off-symptoms emerge despite good compliance to medications, such as morning akinesia, unpredictable "off" periods, delayed "on" or dose failures due to erratic levodopa absorption. As its efficacy does not decrease with time, it can be used from the early years of the advanced disease stage. Apomorphine continuous infusion is one of the three device-aided treatments that are recommended for the management of motor fluctuations that can no longer be controlled with oral medications. It results in a significant reduction in daily off-time. Apomorphine infusion is easily implemented, does not require the collaboration with other medical specialties and is less invasive compared to intrajugal levodopa infusion and deep-brain stimulation. However, it is the patient's profile that should dictate the best device-aided treatment choice for the management of an advanced PD patient.

Conclusion: Apomorphine holds a unique place in the armamentarium of advanced Parkinson disease treatment. Neurologists need to get familiar with its use and consider it in the treatment of their patients.

Key words: Parkinson Disease, Device Aided Treatments, Apomorphine pump, Apomorphine Pen

1. Εισαγωγή

Η νόσος Πάρκινσον είναι η 2^η σε συχνότητα χρόνια νευροεκφυλιστική διαταραχή μετά τη νόσο Alzheimer. Η επίπτωσή της αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία [1,2]. Χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων ανά στάδιο νόσου, γεγονός που καθιστά συχνά δύσκολη τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Η θεραπευτική φαρέτρα της νόσου Πάρκινσον αποσκοπεί στον καλύτερο δυνατό έλεγχο των συμπτωμάτων και περιλαμβάνει από του στόματος, διαδερμικά ή υποδορίως χορηγούμενα ντοπαμινεργικά σκευάσματα αλλήλα και τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες όπως η Εν τω Βάθει Εγκεφαλική Διέγερση-Deep Brain Stimulation (DBS) και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης φαρμάκων (θεβοντόπα και απομορφίνης).

Η απομορφίνη είναι ένας ντοπαμινεργικός αγωνιστής που χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον το 1951 [2] και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αυτής φαρέτρας. Χορηγείται υποδόρια, είτε με διαλείποντα τρόπο, σε μορφή πέννας, είτε σε μορφή αντλίας για συνεχή υποδόρια έγχυση [2]. Παρά την εκτεταμένη βιβλιογραφία για τη χρήση της στον πραγματικό κόσμο, στη χώρα μας δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες (εθνικές οδηγίες,

consensus, γνώμη ειδικών) όσον αφορά τις ενδείξεις της απομορφίνης και τη σωστή εφαρμογή της στην αντιμετώπιση της νόσου, με αποτέλεσμα να παραμένει άγνωστη για ένα μεγάλο αριθμό νευρολόγων [2].

Με σκοπό την αναπλήρωση αυτού του κενού διοργανώθηκε μια συνάντηση δώδεκα ελλήνων νευρολόγων, ειδικών στις κινητικές διαταραχές, με μακροχρόνια εμπειρία στην χρήση της απομορφίνης. Οι συμμετέχοντες μοιράστηκαν τη θεωρητική τους κατάρτιση και την εμπειρία τους αναφορικά με τη χρήση της απομορφίνης στη νόσο Πάρκινσον, ανασκόπησαν τη σχετική βιβλιογραφία και κλήθηκαν να απαντήσουν μία σειρά ερωτήσεων, οι οποίες καταγράφονται στον πίνακα 1. Τόσο οι απαντήσεις όσο και η συζήτηση που ακολούθησε με τα τελικά συμπεράσματα συνοψίζονται στο παρόν κείμενο που φιλοδοξεί να αποτελέσει έναν οδηγό για την ορθή χρήση της απομορφίνης στην καθημερινή κλινική πράξη του έλληνα νευρολόγου. Περιλαμβάνει τις ενδείξεις, τα πλεονεκτήματα αλλήλα και τις ιδιαιτερότητες της χρήσης της, και περιγράφει το θεραπευτικό κενό που έρχεται να καλύψει στη διαχείριση των ασθενών, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα χαρακτηριστικά των προϊόντων απομορφίνης που κυκλοφορούν στην Ελλάδα και τη μακροχρόνια κλινική εμπειρία των συμμετεχόντων.

Πίνακας 1: Ερωτήματα που συζητήθηκαν

1. Πότε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεβοντόπα αρχίζουν οι κινητικές επιπλοκές και πώς αντιμετωπίζονται αυτοί οι ασθενείς (θεραπευτικά σχήματα, συχνότητα χορήγησης λεβοντόπα).
2. Για πόσο χρονικό διάστημα χρησιμοποιούνται τα από του στόματος ντοπαμινεργικά σκευάσματα, πριν περάσουν οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον από τη λεβοντόπα σε ενέσιμες ή άλλες χειρουργικές θεραπείες.
3. Ποιά κλινικά σημεία είναι εκείνα που οδηγούν τον θεράποντα στην έναρξη της απομορφίνης σε μορφή πένας και ποιά διαφορετικά προφίλ ασθενών μπορούν να είναι υποψήφια για θεραπεία με απομορφίνη σε μορφή πένας.
4. Ποιά είναι τα οφέλη – πλεονεκτήματα της υποδόριας χορήγησης απομορφίνης έναντι των per os θεραπειών.
5. Πώς γίνεται η τιτλοποίηση της απομορφίνης σε μορφή πένας και ποιά είναι η κατάλληλη προετοιμασία του ασθενή πριν την έναρξη της τιτλοποίησης της.
6. Για πόσο χρονικό διάστημα μπορεί ένας ασθενής να βρίσκεται σε θεραπεία με απομορφίνη σε μορφή πένας.
7. Μεταβάλλεται (κι αν ναι, πώς) η από του στόματος αγωγή σε βάθος χρόνου όταν ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία με απομορφίνη σε μορφή πένας.
8. Ποιά είναι τα κλινικά σημεία εκείνα που οδηγούν τον θεράποντα στην έναρξη της αντλίας απομορφίνης και ποιά διαφορετικά προφίλ ασθενών μπορούν να είναι υποψήφια για αυτή τη θεραπεία.
9. Ποιά είναι τα οφέλη – πλεονεκτήματα της συνεχούς υποδόριας χορήγησης απομορφίνης έναντι των per os θεραπειών (κινητικά, μη κινητικά συμπτώματα, ποιότητα ζωής)
10. Ποιά είναι τα οφέλη – πλεονεκτήματα της παρεμβατικής θεραπείας με αντλία συνεχούς υποδόριας χορήγησης απομορφίνης έναντι των επεμβατικών θεραπειών (κινητικά, μη κινητικά συμπτώματα, ποιότητα ζωής)
11. Πώς γίνεται η κατάλληλη προετοιμασία του ασθενή πριν την έναρξη της τιτλοποίησης της αντλίας απομορφίνης
12. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την τιτλοποίηση σε απομορφίνη και αντιμετώπιση
13. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρόνια λήψη της υποδόριας χορήγησης απομορφίνης και αντενδείξεις.
14. Χορήγηση απομορφίνης και DBS.
15. Κλινικός διαχωρισμός θεραπειών για τη νόσο του Πάρκινσον: από του στόματος θεραπείες, παρεμβατικές θεραπείες, επεμβατικές θεραπείες
16. Κλινικά οδηγία σημεία για τη διαδοχική αλληλοχία εφαρμογής των θεραπειών στη νόσο Πάρκινσον.
17. Κλινικές συστάσεις ανά θεραπευτικό στάδιο και πλεονεκτήματα της κάθε μεθόδου.

2. Η διάγνωση της νόσου Πάρκινσον

Η διάγνωση της «κλινικά εγκατεστημένης» («κλινικά βέβαιης») νόσου Πάρκινσον απαιτεί αφενός την παρουσία βραδυκινησίας που να συνυπάρχει με τρόπο, δυσκαμψία ή και τα δύο, αφετέρου την απουσία κριτηρίων αποκλεισμού ή «κόκκινων σημαιών» που παραπέμπουν σε άλλες διαγνωστικές οντότητες [3]. Επιπροσθέτως, απαιτείται η παρουσία δύο από τα ακόλουθα τέσσερα κλινικά υποστηρικτικά κριτήρια όπως:

- (1) τρόμος ηρεμίας
- (2) θεαματική βελτίωση με τη ντοπαμινεργική αγωγή
- (3) εμφάνιση υπερκινησιών που σχετίζονται με τη λεβοντόπα
- (4) διαταραχή της όσφρησης ή καρδιακή συμπαθητική απενεύρωση στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με Ιώδιο-123 (MIBG) [3].

Για τη διάγνωση της «πιθανής νόσου Πάρκινσον», μπορεί να υπάρχουν μέχρι 2 «κόκκινες σημαίες»,

αρκεί να αντιρροπούνται από την ύπαρξη αντιστοίχου αριθμού υποστηρικτικών κριτηρίων.

Τα τελευταία χρόνια, εκτός από τα κινητικά συμπτώματα του τρόμου, της βραδυκινησίας και της δυσκαμψίας, έχει αναγνωρισθεί η σημαντικότητα και των μη κινητικών συμπτωμάτων. Αυτά μπορεί να προηγούνται χρονικά της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων, επιδεινώνονται σε βάθος χρόνου και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, διαταραχές όσφρησης, διάθεσης, ύπνου, γνωσιακή δυσλειτουργία και δυσαυτονομικά συμπτώματα όπως ορθοστατική υπόταση, δυσκοιλιότητα, διαταραχές εφίδρωσης, ούρησης και σεξουαλικής λειτουργίας, κόπωση, πόνος κ.

3. Η εξέλιξη της νόσου Πάρκινσον

Όταν εκδηλωθούν τα πρώτα κινητικά συμπτώματα της νόσου θα τεθεί η διάγνωση και θα ξεκινήσει η φαρμακευτική θεραπεία ντοπαμινεργικής υποκατάστασης, που κατά κανόνα οδηγεί σε σημαντική βελτίωση αυτών. Για χρονικό διάστημα κάποιων ετών, η νόσος ελέγχεται ικανοποιητικά με τη ντοπαμινεργική αγωγή.

Αυτή η περίοδος καλής ρύθμισης της νόσου καλείται «περίοδος του μέλιτος». Η διάρκειά της κυμαίνεται από ασθενή σε ασθενή (συνήθως 3 ως 5 χρόνια). Κατά τη περίοδο αυτή, ο ασθενής λαμβάνει, κατά κανόνα, χαμηλή δόση και απλά δοσολογικά σχήματα per os ή διαδερμικών φαρμακευτικών σκευασμάτων και παραμένει χωρίς σοβαρά ή δυσλειτουργικά συμπτώματα όλο το 24ώρο.

Με την πάροδο των ετών, η νόσος θα περάσει, από αυτή την αρχική «σταθερή» περίοδο, σε ένα πιο «ασταθές», στάδιο. Το στάδιο αυτό σηματοδοτείται από δύο κυρίως μεταβολές στη συμπεριφορά της νόσου, που σχετίζονται με τη μείωση της διάρκειας και την έκπτωση στην ποιότητα της δράσης της ντοπαμινεργικής θεραπείας [4-7]. Η 1η εξ' αυτών εκδηλώνεται με την επανεμφάνιση των παρκινσονικών συμπτωμάτων μέσα στη μέρα. Αρχικά αυτό συμβαίνει λίγο πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση της λεβοντόπα. Το φαινόμενο αυτό καλείται "πρώιμο off" (wearing off) και μπορεί να εκδηλώνεται με κινητικά ή/και μη κινητικά συμπτώματα [4]. Οφείλεται στη σταδιακή μείωση της διάρκειας δράσης της εκάστοτε δόσης της λεβοντόπα εξαιτίας της συνεχιζόμενης εκφύλισης της μελανοραβδωτής οδού [5]. Στο προχωρημένο στάδιο τα επεισόδια off μπορεί να εμφανίζονται και σε άλλες στιγμές, απρόβλεπτα ή αιφνίδια. Κάποιες από τις απρόβλεπτες κινητικές διακυμάνσεις του προχωρημένου σταδίου (όπως για παράδειγμα η καθυστέρηση στην έναρξη δράσης μίας δόσης λεβοντόπα (delayed-on) καθώς και η πλήρης αποτυχία της δράσης της (non-on ή dose failure), οφείλονται στην προβληματική απορρόφηση της λεβοντόπα από το δυσλειτουργικό γαστρεντερικό σύστημα των ασθενών, ένα σύστημα που πάσχει ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου [5, 6]. Η 2^η αλληλαγή που συμβαίνει κατά τη μετάβαση από το «σταθερό» στο «ασταθές» στάδιο της νόσου, αφορά την εμφάνιση των υπερκινησιών. Οι υπερκινησίες (στην αγγλική ορολογία «dyskinesias») είναι ακούσιες χορειοαθετωσικές ή δυστονικές κινήσεις που συνιστούν επιπλοκές της χρόνιας ντοπαμινεργικής αγωγής. Συμβαίνουν συνήθως στην αιχμή της δράσης της εκάστοτε δόσης της λεβοντόπα, αλλά μπορούν, σπανιότερα, να εκδηλωθούν και κατά την έναρξη ή τη λήξη της δράσης της (διφασικές). Γνωρίζουμε σήμερα, ότι η αιτιολογία των συνήθων υπερκινησιών αιχμής δόσης, σχετίζεται αφενός μεν με τη συνεχιζόμενη εκφύλιση της μελανοραβδωτής οδού, αφετέρου με τη χρόνια διαλείπουσα χορήγηση ντοπαμινεργικών φαρμάκων με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, όπως η λεβοντόπα [8]. Ένα ποσοστό 40% των ασθενών με νόσο Πάρκινσον, βιώνουν υπερκινησίες μετά από τα πρώτα 4 με 6 έτη θεραπείας με λεβοντόπα [9]. Η εμφάνισή τους σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και το ύψος της δοσολογίας της λεβοντόπα και όχι τόσο με τη διάρκεια χορήγησης της ντοπαμινεργικής αγωγής [10, 11].

Οι διακυμάνσεις στα παρκινσονικά συμπτώματα και τα υπερκινητικά φαινόμενα καλούνται στο σύνολό τους «κινητικές επιπλοκές» και η εμφάνισή τους σηματοδοτεί τη μετάπτωση στο προχωρημένο στάδιο της νόσου [12]. Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι ο τρόπος που ο κλινικός ορίζει το προχωρημένο στάδιο της νόσου διαφέρει από χώρα σε χώρα [13]. Για τον ακριβή καθορισμό του σταδίου αυτού με απλά κριτήρια, εύκολα εφαρμόσιμα και από μη ειδικούς, έχει προταθεί ο κανόνας «5-2-1». Σύμφωνα με αυτόν, ο ασθενής θεωρείται προχωρημένου σταδίου εφόσον πληροί τουλάχιστον μία από τις παρακάτω προϋποθέσεις: 1. Χρειάζεται τουλάχιστον 5 φορές την ημέρα δισκία λεβοντόπα, 2. παρουσιάζει συνολικό ημερήσιο χρόνο off διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών, και 3. εμφανίζει δυσλειτουργικές υπερκινησίες για τουλάχιστον 1 ώρα την ημέρα [14].

Το σταθερό αυτό στάδιο επιδεινώνεται προοδευτικά, παγιδύοντας εντέλει τους ασθενείς σε μια απρόβλεπτα κυμαινόμενη κλινική κατάσταση, όπου περιόδοι φτωχής ή υποβέλτιστης λειτουργικότητας (λόγω παρκινσονικών συμπτωμάτων η υπερκινητικών φαινομένων) εναλλάσσονται με, ολοένα και μικρότερης διάρκειας, περιόδους καλής λειτουργικότητας, καθιστώντας αδύνατο το προγραμματισμό της καθημερινότητάς τους. Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου μπορεί να αναπτυχθούν «αξονικά» κινητικά, καθώς και μη κινητικά συμπτώματα (π.χ. γνωστική έκπτωση, ψυχωσικά φαινόμενα, δυσαυτονομία κ.α.) που ανθίστανται στη ντοπαμινεργική θεραπεία [12]. Η εξάρτηση των ασθενών από τους φροντιστές γίνεται διαρκώς μεγαλύτερη. Το οικονομικό και ψυχικό κόστος της φροντίδας τους είναι μεγάλο καθώς λαμβάνουν πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα και η αναπηρία από τα συμπτώματα της προχωρημένης νόσου καθιστά επιτακτική και αναγκαία την 24ωρη πλήρη φροντίδα τους από άλλα άτομα [15].

4. Η θεραπεία της νόσου Πάρκινσον

Καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη σήμερα νευροπροστατευτική αγωγή, η θεραπεία της νόσου Πάρκινσον αποσκοπεί στη βελτίωση των δυσλειτουργικών συμπτωμάτων με την ελάχιστη δυνατή επιβάρυνση από τη θεραπεία, με στόχο τη διατήρηση της αυτονομίας και τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Περιλαμβάνει φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις. Απαιτεί εμπειρία από την πλευρά του θεράποντος ιατρού, συμμόρφωση από την πλευρά του ασθενούς, καθώς και τη θέσπιση μιας μακροχρόνιας συμμαχίας μεταξύ τους που θα στηρίζεται σε σχέση αμοιβαίας εμπιστοσύνης. Ιδανικά, οφείλει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται στο ιδιαίτερο προφίλ του κάθε ασθενούς. Η σωματική άσκηση έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε όλα τα στάδια της νόσου και συστήνεται εξ αρχής ως τρόπος ζωής σε όλους τους ασθενείς [16-20].

Η διαχείριση της νόσου στο πρώιμο στάδιο, περιλαμβάνει την κατάλληλη επιλογή φαρμάκων με σκοπό, όχι μόνο τη βελτίωση των δυσλειτουργικών συμπτωμάτων, αλλά και την καθυστέρηση ή τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών του προχωρημένου σταδίου. Στόχος είναι να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα με την απλούστερη και χαμηλότερη σε δόση φαρμακευτική αγωγή (βλ. Κατευθυντήριες Οδηγίες και Θεραπευτικό Πρωτόκολλο για τη Νόσο Πάρκινσον) [16]. Τα ντοπαμινεργικά φάρμακα που έχουν συμπτωματική δράση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αρχική μονοθεραπεία, περιλαμβάνουν τη λεβοντόπα, τους από του στόματος και διαδερμικά χορηγούμενους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης Β (MAO-B). Από αυτά, την καλύτερη αποτελεσματικότητα έχει η λεβοντόπα, ακολουθούμενη από τους αγωνιστές και τέλος από τους αναστολείς MAO-B. Ωστόσο, τείνουμε να επιλέγουμε τη θεραπεία έναρξης με βάση την ηλικία του κάθε ασθενούς. Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς ξεκινάμε συνήθως με λεβοντόπα ενώ σε νέους ασθενείς, ως θεραπεία έναρξης, επιλέγουμε συχνά τους αναστολείς MAO-B ή κάποιον ντοπαμινεργικό αγωνιστή. Οι αγωνιστές και οι αναστολείς MAO-B, παρότι δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικοί με τη λεβοντόπα, μπορούν να βελτιώσουν σε κάποιο βαθμό τα συμπτώματα της στα αρχικά στάδια και να αναβάλουν την έναρξη της λεβοντόπα, με την ελπίδα να καθυστερήσουν την εμφάνιση των κινητικών επιπλοκών που σχετίζονται με αυτήν. Εφόσον όμως απαιτείται μεγαλύτερη συμπτωματική δράση, μπορούμε να ξεκινήσουμε με λεβοντόπα και σε νεαρότερους ασθενείς ή να προσθέσουμε λεβοντόπα στους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές. Η συγχρήση λεβοντόπα-αγωνιστών στο πρώιμο στάδιο συμβάλλει στο να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα με χαμηλότερη δοσολογία λεβοντόπα [17-20]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η υπνηλία και οι ψυχιατρικές και γνωστικές διαταραχές είναι συχνότερες με τους αγωνιστές σε σχέση με την λεβοντόπα, για αυτό και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι ένας ντοπαμινεργικός αγωνιστής είναι ανώτερος από έναν άλλο αναφορικά με τον έλεγχο των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου (με εξαίρεση την απομορφίνη που όμως δεν έχει θέση στο πρώιμο στάδιο της νόσου). Ωστόσο, οι μη εργοταμινικοί αγωνιστές, θα πρέπει να προτιμώνται από τους παλαιότερους εργοταμινικούς αγωνιστές (π.χ βρωμοκρυπτίνη), λόγω του αυξημένου κινδύνου πνευμονικής και καρδιακής ίνωσης [17, 18].

Παρά την ορθή αντιμετώπιση της νόσου στο πρώιμο στάδιο, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών θα εμφανίσει τελικά διακυμάνσεις και υπερκινησίες με την πάροδο του χρόνου. Η εμφάνιση των επιπλοκών αυτών επιτάσσει διαφορετική διαχείριση της ντοπαμινεργικής θεραπείας στο προχωρημένο στάδιο. Η αντι-

μετώπιση του πρώιμου off περιλαμβάνει στρατηγικές που μπορούν διαδοχικά να συνδυαστούν μεταξύ τους όπως: 1. την αύξηση της εκάστοτε δόσης της λεβοντόπα, 2. την αύξηση της συχνότητας των δόσεων, 3. την βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητάς της λεβοντόπα με την προσθήκη αναστολέων των μεταβολικών της μονοπατιών όπως της κατεχολι-ο-μεθυλτρανσφεράσης (COMT, π.χ. εντακαπρόνη) και της MAO-B (σελεγιλίνη και ρασαγιλίνη) και 4. την προσθήκη ή κλιμάκωση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Η διαχείριση των υπερκινησιών στην αιχμή της δράσης της λεβοντόπα περιλαμβάνει την μείωση της δόσης των ντοπαμινεργικών φαρμάκων, συχνά με παράλληλη αύξηση της συχνότητας χορήγησής της λεβοντόπα, καθώς και τη χρήση αμανταδίνης. Ειδικά για τις διακυμάνσεις που είτε εμφανίζονται απρόβλεπτα, είτε επιμένουν παρά τους παραπάνω χειρισμούς, συνιστάται απομάκρυνση της αγωγής από τα γεύματα, αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας και η χρήση πένας απομορφίνης [17-20]. Εν τέλει, οι ασθενείς καταλήγουν να λαμβάνουν ολιόενα και πιο πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα που καθιστούν δύσκολη τη συμμόρφωσή τους, συχνότερες τις παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και προβληματική την τήρηση του ωραρίου [19, 20].

Δυστυχώς, παρά τους θεραπευτικούς αυτούς χειρισμούς με από του στόματος, διαδερμικά ή υποδόρια ντοπαμινεργικά φάρμακα, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών θα συνεχίσουν να εμφανίζουν επιπλοκές με σοβαρές επιπτώσεις στην καθημερινή τους λειτουργικότητα και στο φορτίο νόσου που επωμίζονται οι ίδιοι και οι φροντιστές τους [12]. Σε αυτή τη δύσκολη περίοδο, οι τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες (DBS και αντλίες φαρμάκων) μπορούν να βελτιώσουν πιο αποτελεσματικά τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής των ασθενών [16-20]. Οι αντλίες έγχυσης φαρμάκων αποδίδουν την κατάλληλη για τον κάθε ασθενή ποσότητα ντοπαμινεργικού φαρμάκου με τρόπο συνεχή, διασφαλίζοντας πιο σταθερή και αξιόπιστη ανακούφιση από τα συμπτώματα. Η λεβοντόπα και η απομορφίνη είναι τα δύο φάρμακα που χορηγούνται με ειδικές συσκευές/αντλίες συνεχούς έγχυσης. Η απομορφίνη χορηγείται υποδόρια από μια βελόνα που τοποθετείται κάτω από το δέρμα ενώ η λεβοντόπα (σε συνδυασμό με καρβιντόπα, έναν αναστολέα της περιφερικής αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών αμινοξέων), χορηγείται διαμέσου γαστροστομίας από έναν καθετήρα διπλού αυλού που επιτρέπει την έγχυσή της στη νήσιδα. Από τις τρεις διαθέσιμες σήμερα τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες, η απομορφίνη είναι η μόνη που δεν είναι επεμβατική [17, 18].

5. Η θέση της απομορφίνης στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον.

5α. Φαρμακολογικά δεδομένα της απομορφίνης

Η απομορφίνη είναι ένας μη εργοταμινικός ντοπαμινεργικός αγωνιστής που χορηγείται υποδόρια [2]. Δεσμεύεται και διεγείρει τόσο τους D1 όσο και τους D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς όπως η ντοπαμίνη, αλλά έχει 10 φορές υψηλότερη συγγένεια με αυτούς σε σχέση με τη ντοπαμίνη [21]. Όταν χορηγείται υποδορίως, η απομορφίνη απορροφάται ταχέως λόγω της υψηλής λιποφιλικότητάς της και διαπερνά γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό [22], φτάνοντας στη μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα έπειτα από 10-20 λεπτά και στο ΕΝΥ μισή ώρα μετά την ένεση. Παράγοντες όπως το σημείο της ένεσης, το βάθος της ένεσης, η θερμοκρασία του σώματος και το πάχος των μαλακών μορίων μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση, ενώ η συγχρηνογούμενη δόση της λεβοντόπα, η ηλικία, το φύλο, το βάρος και η διάρκεια της νόσου δεν φαίνεται να έχουν κάποια επίδραση στο μεταβολισμό της απομορφίνης [22]. Η απομορφίνη είναι ο πιο αποτελεσματικός από όλους τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές. Η γρήγορη έναρξη δράσης και η 100% βιοδιαθεσιμότητα της που οφείλεται στον υποδόριο τρόπο χορήγησής, αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα που τη διαφοροποιούν από τις άλλες θεραπείες της νόσου.

5β. Εγκεκριμένες μορφές χορήγησης της απομορφίνης και οι ενδείξεις τους στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν δύο εγκεκριμένες μορφές απομορφίνης υποδόριας χορήγησης, η απομορφίνη σε μορφή πέννας (στυλίου) για εφάπαξ ένεση και η απομορφίνη σε μορφή αντλίας για συνεχή έγχυση. [2, 17-20]. Σύμφωνα με τις επίσημες ενδείξεις τους :

1. Οι υποδόριες ενέσεις απομορφίνης (πένα) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταχεία και άμεση αναστροφή επεισοδίων off σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον.
2. Η συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης (αντλία έγχυσης) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση των διακυμάνσεων σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον που εμφανίζουν σοβαρές κινητικές επιπλοκές παρά τη βέλτιστη από του στόματος θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά σε εξειδικευμένα κέντρα με δυνατότητα επαρκούς παρακολούθησης.

Καθώς επεισόδια off και διακυμάνσεις δεν υπάρχουν στο πρώιμο σταθερό στάδιο της νόσου, η απομορφίνη έχει θέση μόνο στη θεραπεία του προχωρημένου σταδίου.

Η πένα απομορφίνης και η χρησιμότητά της στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον

Η υποδόρια έγχυση της απομορφίνης με μορφή πέννας είναι μία θεραπεία γρήγορης και αποτελεσματικής «διάσωσης» από τα παρκινσονικά φαινόμενα off, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις ακόλουθες περιπτώσεις με βάση τη βιβλιογραφία:

- σε ασθενείς που εμφανίζουν μεμονωμένα επεισόδια "off" με δυσλειτουργικά συμπτώματα που καθιστούν επιθυμητή την ταχεία αναστροφή τους [2, 23]
- σε ασθενείς με πρωινή ακινησία [2, 24]
- σε ασθενείς με πρωινά επώδυνα "off" φαινόμενα π.χ πρωινή off δυστονία [2].

Οι ενέσεις απομορφίνης μπορούν να αντιμετωπίσουν εξίσου αποτελεσματικά τα κινητικά και τα μη-κινητικά συμπτώματα που σχετίζονται με την κατάσταση off. Σύμφωνα με τη γνώμη των ειδικών, τα επεισόδια off που μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενέσεις απομορφίνης μπορεί να είναι ποικίλης αιτιολογίας και να συνιστούν αιφνίδια on-off, αποτυχίες δόσεων ή καθυστερήσεις στην έναρξη της απάντησης στη λεβοντόπα, μεμονωμένα wearing off, πρωινά ακινητικά φαινόμενα ή ακόμα και καθαρά μη-κινητικά off με δυσλειτουργική συμπτωματολογία όπως για παράδειγμα ο πόνος. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλή αποτελεσματικότητα της ένεσης απομορφίνης δεν μειώνεται σταδιακά με το χρόνο [23], γεγονός που επιτρέπει στους νευρολόγους να τη χρησιμοποιήσουν, άνετα και με ασφάλεια, ήδη από τα αρχικά στάδια του προχωρημένου σταδίου, βελτιώνοντας από νωρίς την ποιότητα ζωής των ασθενών [25].

Η απομορφίνη, ως θεραπεία διάσωσης, χορηγείται με υποδόρια ένεση που διενεργείται από τον ίδιο τον ασθενή ή τον φροντιστή του [26]. Η έναρξη δράσης είναι ταχύτατη, συνήθως σε 10 λεπτά. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ικανοί να αναγνωρίζουν την έναρξη των συμπτωμάτων "off" και να μπορούν να κάνουν την ένεση μόνοι τους ή να έχουν ένα φροντιστή ικανό και διαθέσιμο να τους κάνει την ένεση όταν χρειασθεί. Ο θεράπων νευρολόγος οφείλει να καθορίσει τη δόση της απομορφίνης που αίρει γρήγορα και αποτελεσματικά τα συμπτώματα off του ασθενή. Η δόση αυτή δεν είναι ίδια σε όλους. Εφόσον όμως καθοριστεί, συνήθως παραμένει σταθερή. Για το σκοπό αυτό ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία: Δύο μέρες πριν την προγραμματισμένη έναρξη της απομορφίνης απαιτείται προετοιμασία του ασθενούς με δομπεριδόνη από το στόμα (10 mg τρεις φορές την ημέρα), που σκοπό έχει την δέσμευση των περιφερικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων προκειμένου να αποφευχθούν οι συνήθεις γαστρεντερικές παρενέργειες της απομορφίνης όπως η ναυτία και ο έμετος. **Πριν παρθεί η απόφαση για έναρξη θεραπείας με**

δομπεριδόνη και απομορφίνη, θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά οι παράγοντες κινδύνου για την παράταση του διαστήματος QT, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το όφελος της θεραπείας υπερβεί του κινδύνου. Η δομπεριδόνη θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά και σχετικά σύντομα μετά τη τιτλοποίηση. Η τιτλοποίηση γίνεται σε φάση off. Χορηγούνται αυξανόμενες δόσεις απομορφίνης με διαδοχικές ενέσεις υποδορίως, ξεκινώντας από 1 mg και φτάνοντας μέχρι τα 9-10 mg, με απόσταση 45 λεπτών η μία από την άλλη. Η δόση εκείνη που είναι ικανή να φέρει τον ασθενή από κατάσταση off σε κατάσταση on εντός 10-15 λεπτών, χωρίς παρενέργειες, επιλέγεται ως βέλτιστη [26]. Επιτρέπονται μέχρι και 10 ενέσεις την ημέρα. Ο ασθενής όμως που χρειάζεται περισσότερες από 5-6 ενέσεις ημερησίως, είναι πιο σωστό να περάσει σε αντλία απομορφίνης. Οι ενέσεις απομορφίνης μπορούν να χορηγηθούν σε off οποιασδήποτε διάρκειας, αιτιολογίας και βαρύτητας, αρκεί ο ασθενής να χρειάζεται την άμεση αναστροφή των συμπτωμάτων της νόσου που βιώνει εκείνη τη στιγμή. Η απομορφίνη δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των υπερκινησιών αιχμής δόσης, τις οποίες μάλιστα πιθανά να επιδεινώσει. Παρότι μπορεί να βελτιώσει τις διφασικές υπερκινησίες, δεν έχει μελετηθεί για το σκοπό αυτό, οπότε δεν υπάρχει σχετική επίσημη ένδειξη.

Η αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης απομορφίνης στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον

Η συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης με αντλία ενδείκνυται, ως καθημερινή θεραπεία, σε ασθενείς με σοβαρές διακυμάνσεις, που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη βέλτιστη από του στόματος αγωγή [16-20]. Η αποτελεσματικότητα της αντλίας απομορφίνης (CSAI) στην μείωση του συνολικού ημερήσιου χρόνου off αναδείχθηκε πρόσφατα στη διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη TOLEDO και την επέκτασή της [27, 28]. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι η έναρξη αντλίας απομορφίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση στην από του στόματος ντοπαμινεργική αγωγή. Σε παλαιότερη μελέτη, οι Pietz et al μελέτησαν 25 ασθενείς με νόσο Πάρκινσον στους οποίους η έναρξης θεραπείας με αντλία απομορφίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης της λεβοντόπα κατά 50%, τη σημαντική βελτίωση και άλλων παραμέτρων όπως ο ύπνος, η διάθεση/απάθεια, γαστρεντερικές διαταραχές, τα ουρολογικά και σεξουαλικά προβλήματα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σοβαρά ψυχωσικά φαινόμενα [29]. Στην επέκταση της μελέτης αυτής, (the EuroInf survey), οι Reddy et al διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση τόσο στις κινητικές όσο και στις μη κινητικές παραμέτρους σε άλλους 43 ασθενείς εκτιμώντας ότι το μέγεθος της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με απομορφίνη, είναι συγκρίσιμο με εκείνο του DBS,

χωρίς πάντως να έχει γίνει απευθείας σύγκριση στην ίδια μελέτη [30].

Η αντλία απομορφίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν οι από του στόματος θεραπείες έχουν εξαντλησει τις θεραπευτικές τους δυνατότητες [2,16,20]. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της αντλίας απομορφίνης στη θεραπεία της νόσου Parkinson είναι τα ακόλουθα:

- ελάττωση του χρόνου off [27, 28].
- αύξηση του χρόνου on χωρίς προβληματικές δυσκινησίες [27, 28]
- ελάττωση λοιπών αντιπαρκινσονικών φαρμάκων (Levodopa Equivalent Dose) [27-29]
- βελτίωση στη συμμόρφωση ασθενών
- βελτίωση μη κινητικών συμπτωμάτων [27-31]

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει τα δυνητικά οφέλη της απομορφίνης στα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον χωρίς όμως να έχει λάβει επίσημη ένδειξη για αυτά ⁽³⁰⁻³⁴⁾. Συγκεκριμένα, αναφέρουν ότι η απομορφίνη μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση σε νευροψυχιατρικά συμπτώματα, στις διαταραχές ύπνου, στον πόνο, στην ουρολογική δυσλειτουργία, ακόμα και στις διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων [30-33]. Επίσης, η συνεχής υποδόρια θεραπεία με απομορφίνη, μπορεί να επιτρέψει τη μείωση ή απλοποίηση της per os χορηγούμενης ντοπαμινεργικής θεραπείας, με αποτέλεσμα ο ασθενής να απαλλαγθεί από πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα των από του στόματος θεραπειών που δυσχεραίνουν σημαντικά τη συμμόρφωση [35-37].

Με βάση τα παραπάνω, τα προφίλ των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη χρήση αντλίας απομορφίνης συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας συνεχούς υποδόριας έγχυσης απομορφίνης με αντλία, είναι απαραίτητος ο καθορισμός της αποτελεσματικής δόσης της συνεχόμενης ροής για τον εκάστοτε ασθενή. Όπως και με την πένα απομορφίνης, οι ασθενείς που επιλέγονται για αντλία απομορφίνης θα χρειαστεί να λάβουν δομπεριδόνη τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά εάν εμφανίζουν παράταση του διαστήματος QT ή παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισής του, όπως και με την πένα [39]. Απαραίτητη θεωρείται η πραγματοποίηση ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος πριν την έναρξη της θεραπείας. Η δομπεριδόνη θα πρέπει να διατηρείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και να διακόπτεται το συντομότερο δυνατόν. Για την συνεχή υποδόρια έγχυση με αντλία, η συνήθης δόση έναρξης της απομορφίνης είναι 2 mg ανά ώρα [39]. Ακολούθως η ροή μπορεί να αυξάνεται κατά 1 mg ανά ώρα μέχρι τα 6 mg ανά ώρα maximum. Η συνολική ημερήσια δόση της υδροχλωρικής απομορφίνης δε θα πρέπει να υπερβίνει τα 100 mg [39]. Η δοσολογική συσχέτιση μεταξύ απομορφίνης και λεβοντόπα είναι 1 προς 10,

Πίνακας 2: Σε ποιούς ασθενείς μπορούμε να σκεφτούμε τη θεραπεία με Απομορφίνη	
Στυλιεός Απομορφίνης	Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Απομορφίνης
Σε ασθενείς με πρωινή ακινησία ή φαινόμενα off (πχ. επώδυνη δυστονία) στην αφύπνιση ²³	Σε ασθενείς με δυσλειτουργικές κινητικές (και μη κινητικές) διακυμάνσεις παρά τη βέλτιστη από του στόματος θεραπεία ^{16-20, 31,32}
Σε ασθενείς για τη διάσωση από κινητικά και μη κινητικά φαινόμενα των επεισοδίων off που συμβαίνουν παρά τη σωστή λήψη της αγωγής ^{16-20, 24, 31, 32}	Σε ασθενείς που χρειάζονται πολλαπλές ενέσεις με στυλιεό απομορφίνης
Σε ασθενείς που αναφέρουν καθυστερημένη έναρξη δράσης της λεβοντόπα ³¹	Σε ασθενείς που έχουν επιλέξει επεμβατικές θεραπείες (DBS, αντλία λεβοντόπα) αλλά η πραγματοποίησή τους καθυστερεί ή αντενδείκνυται
Σε ασθενείς που αναφέρουν αποτυχίες δόσεων ³¹	Για την μείωση του χρόνου off σε ασθενείς με στενό θεραπευτικό παράθυρο και υπερκινησίες αιχμής δόσης που περιορίζουν την περαιτέρω κλιμάκωση της per os αγωγής
Σε ασθενείς που έχουν προβλήματα απορρόφησης της λεβοντόπα λόγω δυσλειτουργίας του ΓΣ ³¹	Σε ασθενείς με πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα που δε συμμορφώνονται καλά με την αγωγή.
	Σε ασθενείς που έχουν σημαντικά προβλήματα με την απορρόφησης της λεβοντόπα και των λοιπών από του στόματος φαρμάκων, λόγω δυσλειτουργίας του ΓΣ ή αλληλεπίδρασης με τις πρωτεΐνες της τροφής
	Σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία από το στόμα

επομένως τα 6 mg αντιστοιχούν σε 60 mg λεβοντόπα την ώρα. Η συγχρησιμοποιούμενη από το στόμα ντοπαμινεργική αγωγή μπορεί να αποκλιμακωθεί, εφόσον είναι εφικτό, κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της ροής έγχυσης της απομορφίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της απομορφίνης είναι συνήθως ήπιες και εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με την αντλία συνεχούς έγχυσης, με συνηθέστερα τα δερματικά οζίδια, την υπνηλία, τη ναυτία, τη δυσκινησία και τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Ο θωρακικός πόνος, η στηθάγχη και η σοβαρή ορθοστατική υπόταση είναι σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ έχει παρατηρηθεί σε ένα αριθμό ασθενών παράταση του QT, για αυτό και δόσεις έγχυσης μεγαλύτερες των 6 mg ανά ώρα δεν συνιστώνται. Σπανιότερη αλλά σοβαρή παρενέργεια αναφέρεται η αιμολυτική αναιμία. Η αποτελεσματική διαχείριση των ανεπιθύμητων

ενεργειών αποτελεί σημαντικό παράγοντα για να παραμείνει ένας ασθενής με νόσο Πάρκινσον στην απομορφίνη και ειδικότερα στην αντλία. Η αντιμετώπιση των συνήθων επιπλοκών όπως τα δερματικά οζίδια, περιλαμβάνει τη χρήση ειδικής βελόνας στην αντλία, τη θεραπεία με υπέρηχους και μασάζ, την καλή υγιεινή του δέρματος και των μαλακών μοριών, τη χρήση gel σιλικόνης κλπ. Για το σκοπό αυτό, ιδιαίτερη σημασία έχει η αποτελεσματική υποστήριξη από εξειδικευμένη νοσηλευτική υπηρεσία [39, 40].

Η απομορφίνη αντενδείκνυται με βάση την περίληψη χαρακτηριστικών των προϊόντων, σε:

- ασθενείς με αναπνευστική καταστολή, άνοια, ψυχωσικά σύνδρομα ή ηπατική ανεπάρκεια.
- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα της

- σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών [39].

5γ. Η χρήση της απομορφίνης στην Ελλάδα.

Στην Ελλάδα η απομορφίνη είναι άγνωστη για έναν αρκετά μεγάλο αριθμό νευρολόγων. Οι ειδικοί των κινητικών διαταραχών, από την κλινική τους εμπειρία, συμφωνούν ότι οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον χρειάζονται την απομορφίνη πολύ νωρίτερα από τότε που τη λαμβάνουν. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι οι νευρολόγοι που τη χρησιμοποιούν, συνηθίζουν να εξαντλούν όσο μπορούν περισσότερο τα περιθώρια της από του στόματος φαρμακευτικής αγωγής, πριν την προτείνουν ως θεραπευτική επιλογή στον ασθενή τους. Πολλοί ασθενείς έχουν για πολλά χρόνια (>4) πρωινή ακινησία και παραμένουν επί μακρόν σε από του στόματος θεραπείες οι οποίες δεν μπορούν να την αντιμετωπίσουν.

5δ. Σύγκριση της αντλίας απομορφίνης με τις άλλες τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες

Σε σχέση με την αντλία ενδονοστιδικής χορήγησης λεβοντόπα, η απομορφίνη χορηγούμενη υποδορίως με μορφή αντλίας, εμφανίζει τα παρακάτω πλεονεκτήματα: 1. παρακάμπτει πλήρως το πεπτικό σύστημα που δυσλειτουργεί σημαντικά στη νόσο Πάρκινσον, 2. η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από την τροφή και τις πρωτεΐνες που λαμβάνονται στα γεύματα, 3. η επιλογή έναρξης της, αποτελεί αποκλειστικά απόφαση του θεράποντος νευρολόγου και διενεργείται από εκείνον χωρίς να απαιτείται η συνδρομή άλλων ειδικοτήτων, 4. δεν προϋποθέτει μείζονες παρεμβάσεις στο σώμα του ασθενούς πέρα από την τοποθέτηση μιας βελόνας υποδόριας χορήγησης, για αυτό και είναι άμεσα και εύκολα αναστρέψιμη. Σε αντίθεση, οι άλλες δύο τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες απαιτούν παρεμβάσεις στο σώμα του ασθενούς όπως τη διενέργεια γαστρονοστιδοστομίας και τη χειρουργική εμφύτευση του νευροδιεγέρτη DBS. Για τους λόγους αυτούς, η αντλία απομορφίνης θεωρείται η πιο εύκολη να ξεκινήσει (και να σταματήσει) τεχνολογικά υποβοηθούμενη θεραπεία. Σύμφωνα με τις οδηγίες NICE 2017, οι θεραπείες της νόσου Πάρκινσον ταξινομούνται σε φαρμακευτικές και χειρουργικές και η απομορφίνη, τόσο σε μορφή πένας όσο και σε μορφή αντλίας, κατατάσσεται στις πρώτες [17]. Συνιστάται να εξαντλούνται οι δυνατότητες των φαρμακευτικών θεραπειών πριν να προτείνονται στους ασθενείς με προχωρημένο στάδιο οι χειρουργικές θεραπείες [17, 18]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία που περιγράφει την πραγματικότητα σε άλλα κράτη, η απομορφίνη φαίνεται να έχει το μικρότερο κόστος συγκριτικά με τις άλλες επεμβατικές θεραπείες, όπως το DBS και η αντλία έγχυσης λεβοντόπα [42-44].

Στην Ελλάδα συγκριτικό μειονέκτημα της αντλίας

απομορφίνης σε σχέση με τις άλλες δύο τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες, είναι το γεγονός ότι η δαπάνη προμήθειας της απομορφίνης επιβαρύνει, εν μέρει, τον ασθενή. Ένα επιπρόσθετο σχετικό μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι σπάνια μπορεί να επιτευχθεί μονοθεραπεία με απομορφίνη για μακρό χρονικό διάστημα. Κατά κανόνα απαιτείται η συνέχιση της χορήγησης από του στόματος ντοπαμινεργικών φαρμάκων, αν και, όπως προαναφέρθηκε, σε χαμηλότερες δόσεις και απλούστερα σχήματα. Η ανάπτυξη οξιδίων αποτελεί ένα συχνό περιοριστικό παράγοντα για την συνέχιση της θεραπείας. Τέλος, η ανάγκη ύπαρξης φροντιστή ικανού να υποστηρίξει τη θεραπεία είναι ένας περιορισμός σε σχέση με το DBS και την αυτονομία που αυτό συνεπάγεται για τον ασθενή.

Καθώς και οι τρεις τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες (αντλία απομορφίνης, αντλία λεβοντόπα, DBS) μοιράζονται την ίδια ένδειξη, αξίζει να επισημανθεί ότι το βασικό κριτήριο επιλογής της κατάλληλης τεχνολογικά υποβοηθούμενης θεραπείας είναι το συγκεκριμένο προφίλ του κάθε ασθενούς [16-20]. Παράγοντες όπως η ηλικία, η βαρύτητα της νόσου πέραν των κινητικών επιπλοκών, η συνολική ισοδύναμη δόση λεβοντόπα (Levodopa Equivalent Dose (LED)), ο βαθμός ανταπόκρισης στην ντοπαμινεργική θεραπεία, η ύπαρξη νοητικής έκπτωσης ή ψυχιατρικής συμπτωματολογίας, το προσδόκιμο επιβίωσης, η ύπαρξη φροντιστή, η ύπαρξη ορθοστατικής υπότασης, οι τυχόν συνοσηρότητες κ.α., είναι καθοριστικοί για την απόφαση αυτή, που πρέπει να εξατομικεύεται και να αποτελεί προϊόν συμφωνίας του ασθενούς και του θεράποντος νευρολόγου ο οποίος, ιδανικά, πρέπει να έχει εμπειρία και στις τρεις αυτές μεθόδους. Οι τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες, καθώς εμφανίζουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, μπορούν να συνδυαστούν σε επιλεγμένους ασθενείς προσφέροντας αθροιστικό θεραπευτικό όφελος [45]. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός του DBS με αντλία έγχυσης φαρμάκου μπορεί να συμβάλει στην ακόμα καλύτερη διαχείριση υπολειπόμενων ή επανεμφανιζόμενων κινητικών επιπλοκών σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών.

6. Επίλογος - Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση της θέσης της απομορφίνης στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον σύμφωνα με την άποψη ελληνικών νευρολόγων, ειδικών στις κινητικές διαταραχές και τη διαθέσιμη σήμερα βιβλιογραφία.

Συνοψίζοντας, η θεραπεία διάσωσης με υποδόρια ένεση απομορφίνης ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της πρωινής ακινησίας αλλά και κινητικών (και μη κινητικών) επεισοδίων off που εμφανίζονται παρά την per os αγωγή, ιδίως όταν αυτά είναι απρόβλεπτα, μεμο-

νωμένα ή λίγα σε αριθμό. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της είναι γνωστή για περισσότερο από 25 χρόνια και τα κύρια πλεονεκτήματά της περιλαμβάνουν τη γρήγορη έναρξη δράσης και την άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα που δεν έχει να επιδείξει καμία άλλη ντοπαμινεργική αγωγή. Καθώς η αποτελεσματικότητά της δεν φαίνεται να αποδυναμώνεται με το χρόνο μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί ήδη από το αρχικό στάδιο της προχωρημένης νόσου.

Η συνεχής έγχυση απομορφίνης μέσω αντλίας (PFS) αποτελεί θεραπευτική επιλογή στην προχωρημένη νόσο και ενδείκνυται για τους ασθενείς που, παρά τη βέλτιστη από του στόματος φαρμακευτική αγωγή, εξακολουθούν να εμφανίζουν δυσλειτουργικές κινητικές επιπλοκές. Διασφαλίζει σημαντική βελτίωση τους όπως αυτή αναγνωρίζεται στη μείωση του συνολικού ημερήσιου χρόνου off. Συνιστά την πιο εύκολη να ξεκινήσει, αλλά και να τερματιστεί, τεχνολογικά υποβοηθούμενη θεραπεία, που δεν απαιτεί συνδρομή άλλων ειδικοτήτων ή μείζονες παρεμβάσεις στο σώμα του ασθενούς. Για αυτό και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί νωρίτερα ή ευκολότερα από άλλες τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες.

Η χρήση της απομορφίνης στην αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Πάρκινσον στην Ελλάδα είναι σχετικά περιορισμένη σε σχέση με άλλα κράτη. Η παρούσα εργασία σκοπό έχει να βοηθήσει την απομορφίνη να πάρει τη θέση που της αξίζει στη θεραπευτική φαρέτρα του έλληνα νευρολόγου που φροντίζει παρκινσονικούς ασθενείς προχωρημένου σταδίου.

Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων: Η συμβουλευτική συνάντηση της παρούσας ομάδας ειδικών νευρολόγων οργανώθηκε και υποστηρίχθηκε οικονομικά από τη Φαρμακευτική εταιρεία ITF Hellas.

Βιβλιογραφικές αναφορές

[1] Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016;46:292–300.

[2] Claudia Trenkwalder, K Ray Chaudhuri, Pedro J García Ruiz, Peter LeWitt, Regina Katzenschlager et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: Clinical practice recommendations. *Parkinsonism and Relat Disord* 2015;1-8.

[3] Ronald B Postuma, Daniela Berg, Matthew Stern, Werner Poewe, C Warren Olanow, Wolfgang Oertel et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(12):1591-1601.

[4] Chou KL, Stacy M, Simuni T, Miyasaki J, Oertel

Wh, Kapil Sethi, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: what have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:9-16

[5] Stoessl AJ. Central pharmacokinetics of levodopa: Lessons from imaging studies. *Mov Disord* 2015;30:73-79

[6] Chaudhuri KR, Poewe W, Brooks D. Motor and Non-motor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Movement Disorders* 2018; 33:909-919

[7] Olanow CW, Calabresi P, Obeso JA. Continuous Dopaminergic Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease: Current Status and Future Opportunities *Mov Disord* 2020;35:1731-1744

[8] Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox S et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. *Ann Neurol*. 2018 84(6):797-811.

[9] Turcano P, Mielke MM, Bower JH, Parisi JE, Cutsforth-Gregory JK, Ahlskog JE et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: a population-based cohort study. *Neurology*. 2018; 91(24):e2238-e2243.

[10] Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Ambone M, Cereda E et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014;137(Pt 10):2731- 2742.

[11] Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68(1):18-27.

[12] Kalia L and Lang A. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.

[13] Fasano A, Fung VSC, Seppi K, Pirtosek Z, Takáts A, Alobaidi A, et al. Intercountry comparisons of advanced Parkinson's disease symptoms and management: Analysis from the OBSERVE-PD observational study. *Acta Neurol Scand*. 2022 Aug;146(2):167-176.

[14] Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Antonini A, Bajenaru O, Bergmann L, Bourgeois P, et al.. Application of the '5-2-1' screening criteria in advanced Parkinson's disease: interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag*. 2020 Oct;10(5):309-323.

[15] Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schifflers M. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J Med Econ* 2011;14(1):130-9

[16] ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018 (Υπουργείο

Υγείας): Θεραπευτικό Πρωτόκολλο για τη νόσο Πάρκινσον.

- [17] Rogers G, Davies D, Pink J, Cooper P. Parkinson's disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2017;358:j1951.
- [18] Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guidelines for Parkinson disease. *CMAJ* 2019;191: E989-1004
- [19] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al., European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease, Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European federation of neurological societies (EFNS) and the movement disorder society. *Eur. J. Neurol.* 2006;13: 1186e1202.
- [20] Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., De Bie R, Seppi K., et al., International Parkinson and movement disorders society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2018;33(8):1248-1266.
- [21] Przedborski S, Levivier M, Raftopoulos C, Naini AB, Hildebrand J. Peripheral and central pharmacokinetics of apomorphine and its effect on dopamine metabolism in humans. *Mov Disord* 1995;10(1):28-36
- [22] Van der Geest R, van Laar T, Kruger PP, Gubbens-Stibbe JM, Bodde HE, Roos RA et al. Pharmacokinetics, enantiomer interconversion and metabolism of R-apomorphine in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(3):159-68.
- [23] Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM: Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990, 53:96-101.
- [24] Isaacson S, Lew M, Ondo W, Hubble J, Clinch T, Pagan F. Apomorphine Subcutaneous Injection for the Management of Morning Akinesia in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4(1):78-83.
- [25] Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull Jr K, Bottini PB, Sherry JH. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007;13:93-100
- [26] **Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος** Apo go.
- [27] Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):749-759.
- [28] Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;83:79-85.
- [29] Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late-stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(5):709-16 Meira B et al. Long-term effect of apomorphine infusion in advanced Parkinson's Disease: a real-life study. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7(1):50.
- [30] Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):510-6.
- [31] Rosa-Grilo M, Qamar MA, Evans A, Chaudhuri KR. The efficacy of apomorphine. A non-motor perspective. *Parkinsonism and Related Disorders* 2016;1-8.
- [32] Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin R, et al. Chronic Subcutaneous Infusion Therapy with Apomorphine in Advanced Parkinson's Disease Compared to Conventional Therapy: A Real Life Study of Non Motor Effect. *J Parkinson's Dis* 2011;1:197-203.
- [33] Chaudhuri RK, Abbott RJ, Millac PA. Subcutaneous apomorphine for parkinsonian patients with psychiatric side effects on oral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 372-3.
- [34] Ellis C, Lemmens G, Parkes JD, Abbott RJ, Pye IF, Leigh PN et al. Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:103-7
- [35] Setter S.M. Assessing the impact of ease of administration and tolerability on treatment choices in Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 2008;26:S45eS63
- [36] Daley D.J., Myint P.K., Gray R.J., Deane K.H. Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:1053e1061.
- [37] Bainbridge L., Ruscin J.M.. Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2009;26:145e155.
- [38] Menon R and Stacy M. Apomorphine infusion in

Parkinson's disease. Expert Opin. Pharmacother. 2007;8(12):1941-1950.

- [39] *Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος* Απογο PFS.
- [40] Antonini A, Jenner P. Apomorphine infusion in advanced Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2018;14(12):693-4.
- [41] Henriksen T. and Staines H. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Parkinson's Disease. J. Pers. Med. 2021;11:525
- [42] Afentou N, Jarl J, Gerdtham UG, Saha S. Economic evaluation of interventions in Parkinson's disease: A systematic literature review. Mov Disord Clin Pract 2019;6:282-290,
- [43] Walter E, Odin P. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. J Med Econ 2015;18:155-165
- [44] Dijk JM, Espay AJ, Katzenschlager R, de Bie RMA. The Choice Between Advanced Therapies for Parkinson's Disease Patients: Why, What, and When? J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S65-S73.
- [45] Boura I, Haliasos N, Giannopoulou IA, Karabetsos D, Spanaki C. Combining Device-Aided Therapies in Parkinson's Disease: A Case Series and a Literature Review. Mov Disord Clin Pract. 2021;8(5):750-757.

SMALL FIBER NEUROPATHY: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND DIAGNOSTIC METHODS

Panagiotis Kokotis ^[1], Antigoni K. Soufla ^[1], Martin Schmelz ^[2]

^[1] National and Kapodistrian University of Athens, Department of Neurology, Laboratory of Clinical Neurophysiology, Aeginition University Hospital, School of Medicine, Laboratory of Clinical Neurophysiology Athens, Greece/

^[2] University of Heidelberg, Department of Experimental Pain Research, Medical Faculty Mannheim

Abstract

Peripheral neuropathy is a prevalent disorder dominated by both sensory and motor fiber loss, leading to a significant reduction in quality of life. Nevertheless, only a minority of patients with peripheral or central lesions suffers from neuropathic pain. Here, we summarize diagnostic tests that assess the severity of structural and functional impairment such as quantitative sensory testing, axon reflex flare responses, evoked potentials, corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fiber density evaluated with skin biopsies. We focus on processes and conditions that may lead from peripheral neuropathy to neuropathic pain, and on the identification of pain mechanisms also including results from direct nerve recordings (microneurography). Recent studies analyzing specific neuronal markers such as CGRP, sodium or calcium channels, inflammatory mediators and growth factors may help to characterize the mechanisms that induce neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic pain, painful neuropathy, peripheral neuropathy, nerve fibers, pathogenesis of pain, platelet, anticoagulation

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Panagiotis Kokotis ^[1], Antigoni K Soufla. ^[1], Martin Schmelz ^[2]

^[1] Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νευρολογικό Τμήμα, Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Αθήνα Ελλάδα

^[2] Πανεπιστήμιο Χαϊδεμβέργης, Τμήμα Experimental Pain Research, Μάνχαιμ

Περίληψη

Η περιφερική νευροπάθεια αποτελεί μία επικρατούσα διαταραχή στην οποία επικρατούν τόσο αισθητικές όσο και κινητικές διαταραχές, οδηγώντας σε εκσεσημασμένη μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Παρόλα αυτά, μόνο μία μειοψηφία ασθενών με περιφερικές είτε κεντρικές εντοπίσεις νευροπάθειας παρουσιάζουν νευροπαθητικό πόνο. Στη παρούσα ανασκόπηση, συζητούνται οι διαγνωστικοί μέθοδοι οι οποίες αξιολογούν τη σοβαρότητα της δομικής και λειτουργικής βλάβης που προκαλεί η νευροπάθεια, τον ποσοτικό έλεγχο της αισθητικότητας με διαδερμική ηλεκτρική διέγερση, τα προκλητά δυναμικά και την πυκνότητα ενδοεπιδερμικών νευρικών ινών αξιολογούμενη με διενέργεια βιοψιών δέρματος. Εστιάζουμε στις καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν από την περιφερική νευροπάθεια στον νευροπαθητικό πόνο και στον εντοπισμό των μηχανισμών που το προκαλούν. Πρόσφατες μελέτες που αναλύουν συγκεκριμένους νευρωνικούς δείκτες όπως το CGRP, τα κανάλια νατρίου ή ασβεστίου, φλεγμονώδεις μεσολαβτές και αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι, μπορούν να βοηθήσουν στην διασαφήνιση των μηχανισμών που οδηγούν από την περιφερική νευροπάθεια στον νευροπαθητικό πόνο.

Λέξεις-κλειδιά: νευροπαθητικός πόνος, χρόνιος πόνος, περιφερικές νευροπάθειες, επώδυνες νευροπάθειες, παθογένεση του πόνου

Introduction

The basic characteristics of peripheral neuropathy include both motor and sensory loss including all types of sensory nerve fibers—large myelinated and small unmyelinated. Thus, primarily, one might expect an impaired pain sensation. However, a minority of patients with either peripheral or central lesions develop neuropathic pain despite the reduced responsiveness to acute noxious stimuli. Neuropathic pain is defined by the International Association for the Study of Pain (IASP) as, “pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system.” Management of patients who present with chronic pain is a common problem in medical care (Jensen and Finnerup, 2007) and therapeutic options are often insufficient. Well-established functional assessment is enabling the identification of different sensory phenotypes in neuropathy, but it is still unclear to determine whether these functional phenotypes are linked to pain mechanisms (Baron et al., 2010) in particular, as these sensory phenotypes do not differentiate between neuropathy patients with and without pain (Held et al., 2019; Forstenpointner et al., 2020; Matesanz et al., 2020; Schmelz, 2020). Patients with predominant features of small fiber neuropathy coupled with clinical and nerve conduction findings from large sensory fibers dysfunction should be considered as having a mixed (small and large fiber) sensory neuropathy, also referred to as predominant small fiber neuropathy (SFN) (Cazzato and Lauria, 2017; Lauria, 2010).

Mechanisms that determine whether a periphery lesion leads to a complete loss of sensory or is accompanied with chronic pain have not been described yet. In the attempt to clarify the structural and functional patterns of small fibers to patients with neuropathy and pain, research has been focusing on quantitative sensory testing (QST) (Aasvang et al., 2008; Dyck et al., 2000; Freynhagen et al., 2007; Jaaskelainen et al., 2005; Maier et al., 2010; Rolke et al., 2006), the spatial extent of the axon reflex flare (Bickel et al., 2002; Kramer et al., 2004b; Novak et al., 2001), and intraepidermal nerve fiber density in skin biopsies (Devigili et al., 2008; Ho et al., 2008; Oaklander, 2001; Oaklander, 2008; Polydefkis et al., 2002; Cazzato and Lauria, 2017; Kokotis et al., 2016).

Although earlier studies (Oaklander, 2001; Polydefkis et al., 2002) had shown that the more pronounced loss of nerve fibers in the epidermis is able to predict the intensity of neuropathic pain, recent studies no longer find this correlation and epidermal nerve fiber density (histologically evaluated) as an objective indicator of small fiber neuropathy (Cruccu et al., 2010; Devigili et al., 2008; Ho et al., 2008; Oaklander, 2008). However, no obvious correlation between reduced fiber density and pain was detected (Devigili et al., 2008; Landerholm et

al., 2010; Karlsson et al., 2019). As a result, the mechanisms determining the development of neuropathic pain remain unclear.

In an attempt to clarify this question, studies have been conducted that combined the functional and structural examinations of small nerve fibers in chronic patients with and without pain in order to reveal these mechanisms that lead some of the patients with neuropathy to feel pain, either localized, or generalized and diffused. More specifically, quantitative sensory testing, axon reflex flare, microneurography, and skin biopsy are used, as well as additional tests, such as measuring small fiber-related evoked potentials and corneal confocal microscopy, that might contribute to a better understanding of these neuropathies. Biochemical markers might also serve a tool in screening patients for the presence of small fiber neuropathy and in assessing disease progression.

DIAGNOSTIC METHODS

Skin biopsy

Punch biopsy is used for the diagnosis procedure. The removed skin tissue, after being properly treated with immunohistochemistry and immunofluorescence to be readable, is analyzed with an optical fluorescence microscope (e.g. Zeiss Axiophot) with conventional filters that allow different lengths of radiation to pass through the tissue depending on the fluorescent antibody that is conjugated within the target structure. Fluorescent images are collected with a high-definition camera (e.g. Sony, dkc-ST5) and processed with appropriate software (eg imageJ, Photoshop) to measure cutaneous, subcutaneous, and dermal nerve fibers. Specific fiber subpopulations such as the sympathetic postganglionic fibers for the sweat glands, or depending on the expression of peptides, such as peptide P or CGRP, can also be evaluated. Finally, the number of macrophages or T lymphocytes in the skin can be assessed. The reliability of skin biopsy has been strengthened by the evidence that the value of Intra epidermal nerve fibers (IENF) density is consistent when comparing biopsies taken from the right and left ankle of both healthy individuals and neuropathic pain patients, and that it is stable at 3-week follow-up, through a follow-up biopsy in the same sensory territory (Lauria and Devigli, 2007; Lauria, 2010; McCarthy et al., 1995; Cazzato and Lauria, 2017; Sopacua et al., 2018).

Corneal confocal microscopy

Corneal confocal microscopy (CCM) was introduced very recently for assessing abnormalities of the small corneal fibers in patients with diabetes.

Recent studies have strengthened the use of this non-invasive and repeatable technique that has been already applied to neuropathies of several causes. Automated analysis of corneal nerve images and the development of normative values have made CCM more reliable for diagnosing small fiber neuropathy. The diagnostic sensitivity and specificity of this technique in diabetic polyneuropathy are 91% and 93% respectively, and the quantification of small fibers in the cornea by use of corneal confocal microscopy has been shown to be associated with the severity of diabetic polyneuropathy. Despite the promising findings of corneal confocal microscopy to date, additional studies are needed to determine its specificity and sensitivity for neuropathic pain conditions before the method can be used as a tool for diagnosing SFN in clinical practice and research settings. While intra-epidermal fiber density quantifies single unmyelinated axons, CCM quantifies the density of small subcorneal nerve fascicles. Decreased density or alterations in corneal nerve fibers have been demonstrated in patients with Sjögren's syndrome through CCM, and more recently, in those with HIV infection, amyloidosis, Fabry's disease, or sarcoidosis (Cazzato and Lauria, 2017; Terkelsen et al, 2017; Sène, 2017).

Axon reflex erythema

Laser Doppler scans are performed to assess the increase of the axon reflex erythema that develops upon increasing the stimulation intensity. For the electrically induced axonal reflex erythema, transcutaneous electrical stimulation (1 Hz, 0.5 ms duration) is applied through bipolar electrodes. In parallel, the severity of electrically induced pain is monitored.

The center of the stimulus is usually identical to the site of the subsequent skin biopsy and should display the center of the painful area—it is the most painful part for localized neuropathies and the dorsal surface of the foot for generalized neuropathies. The scan area must be at least 50 cm².

The area and extent of increased blood flow is assessed with a Laser Doppler Flowmeter, either Moor Laser Doppler Imaging (LDI) or Perimed Laser Doppler (Periscan PIM).

The area and amplitude of the electrically generated stimulus are defined by the increase in blood flow which should be 2 times greater than the initial one. Each point above the threshold is included in the axon reflex erythema surface (given in cm²). This test evaluates the function of peptidergic C-nociceptors, presumably, mainly mechano-insensitive chemonociceptors (Schmelz et al., 2000).

Evoked potentials

Nociceptive evoked potentials can be generated by either radiant heat (laser-evoked potentials, LEPs) or contact heat (contact heat-evoked potentials, CHEPs). Both LEPs and CHEPs are based on selective activation of A δ - and C-fibers, whereas induction of pain-related evoked potentials (PREPs) involves the preferential stimulation of A δ -fibers. Skin denervation induced by topical capsaicin tends to decrease the LEP amplitude. Laser-generated radiant heat pulses selectively excite free nerve endings in superficial skin layers, synchronously activating A δ and C nociceptors and resulting in heat that evokes potentials. Research has shown that LEP amplitudes are grossly in accordance with the reported intensity of perceived pain, but do adapt upon repetition unlike the pain (Liberati et al., 2018). Recent studies on different peripheral and central nervous system diseases suggest a highly significant difference in controls, with high specificity but low sensitivity. As mentioned above, CHEPs are recorded after the thermal stimulation of the skin through a contact thermode using heat pulses with different peak temperatures to stimulate A δ - and C-fibers. The main advantage of CHEPs when compared to LEPs is that there is no evident lesion of the skin. A strong correlation was found in a cohort between CHEP amplitudes and the degree of skin innervation. Patients with sensory neuropathy and an Intra epidermal nerve fiber (IENF) loss seem to have lower-amplitude CHEPs. Age and gender adjusted standardized values have been reported for the clinical use of CHEPs. It should be noted that due to the slower rise time of the contact heat stimulus compared to the laser pulse, the latencies of CHEPs are longer than that of the LEPs. Even though no microneurographic studies are available to establish the selective activation of nociceptors after contact heat cutaneous stimulation, a dipole modeling study demonstrated that the same cerebral areas activated by laser pulses delivered on the skin are also involved in CHEP topography building. Further studies about CHEPs and their correlation with neuropathic pain need to be conducted. Intraepidermal electrical stimulation (IES) has also been described as a potential additional tool in detecting functional changes in A δ -fibers and C-fibers in patients with neuropathic pain (Sopacua et al, 2018; Lauria et al, 2010; Pazzaglia and Valeriani, 2009; Lacesa et al., 2015).

Although laser stimuli activate both A δ - and C-fibers, 'ultra-late' potentials (750-1200 ms), are related to C-fiber activation (C-LEPs). These potentials can be obtained only with dedicated techniques that have not yet been standardized for clinical application. To obtain evoked potentials specifically related to C-fibers, the A δ component of the evoked potential's afferent current must be suppressed by

pressure-block of A-fibers, or by various techniques such as stimulation of tiny skin areas, spectral analysis of expected time windows, selection of single trials devoid of A δ -LEPs or stimulation of large areas at low intensities. LEPs are more sensitive than any other neurophysiological test, and the finding of LEP suppression helps to diagnose neuropathic pain (Cruccu et al, 2010).

Quantitative sensory testing

For the quantitative sensory testing, a bilateral functional assessment is conducted on the painful site and the corresponding healthy one in unilateral diseases (e.g. postherpetic neuralgia, radiculitis), while in systemic neuropathies, the test is conducted in the peripheral and proximal parts of the limbs, using standardized stimulators (e.g. Somedic® Thermo Test, Medoc®). Measurements are taken for thermal thresholds, i.e. warm/cold and painfully hot/cold. The average of at least 3 measurements is used to determine the sensory threshold.

In some studies, thermal threshold deterioration was associated with the intensity of pain in peripheral neuropathy (Ng Wing Tin, et al., 2014), but more recent studies did not find such correlation (Held et al., 2019; Forstenpointner et al., 2020). Interestingly, increasing pain intensity may also have some central inhibitory effects on pain detection as observed in patients with carpal tunnel syndrome that also had impaired sensory function in the non-injured radial nerve (Matesanz et al., 2020). While confirming the utility of QST for the diagnosis of sensory neuropathies, particularly diabetic and small fiber neuropathy (SFN), QST is not being suggested as a stand-alone examination for diagnosing neuropathic pain. Therefore, a standard methodology, validated algorithms and reference values adjusted for anatomical site, age, and sex should be used. The German Research Network on Neuropathic Pain has developed a standardized QST protocol consisting of seven different tests measuring 13 parameters. Standardizing reference values are available for both sexes, all age groups, and several body regions (including the face, hand, and foot). QST parameters have proven to be region specific and age dependent, and less sensitive in older patients than in young individuals. Such a comprehensive test protocol has been shown to be sensitive in detecting small fiber neuropathy even in children (Blankenburg et al., 2012). However, QST mirrors sensory function rather than ongoing pain experience (Gierthmuhlen et al., 2019), and cannot be used for the evaluation of clinical pain levels (Forstenpointner et al., 2020).

Patients' mood and cognitive settings that could make the results unreliable should also be taken into consideration when attempting the interpretation in

the clinical context. Nevertheless, using appropriate standards of equipment and examination protocols, and the certification of examiners should reduce variability, thereby contributing to a more reliable classification of patients (Cazzato and Lauria, 2017; Bakkers et al, 2013; Terkelsen et al, 2017). Thus, phenotypes based on various aspects of clinical and ongoing pain appear to have profound implications for the preferred therapeutic approach (Bouhassira et al., 2020) and may also include somatization, depression, and anxiety to sensory function (Gaynor et al., 2020).

Microneurography

Microneurography is used to record the activity of C-nociceptors and sympathetic fibers and to test the efficacy of different compounds in blocking abnormal on-going activity in both animal models and in patients. The use of microneurography is increasing in disorders affecting the peripheral nervous system. Signs of hyperexcitability have been observed in peripheral nerve fibers in connection with neuropathies and peripheral neuropathic pain conditions, and the affected fibers have been shown to be greater in neuropathic patients with chronic pain than in neuropathic patients without pain (Sopacua et al, 2018; Mainka et al, 2015). Most importantly, higher levels of spontaneously active nociceptors were found in patients with painful neuropathy as compared to patients with painless neuropathy (Kleggetveit et al., 2012).

Co-evaluation of the tests

Perceptions of heat, cold, and pain from heat were reduced on patients' skin, as was the area of axonal reflex erythema and the epidermal density of nerve fibers. Therefore, the functional and structural parameters of the afferent sensory nerve fibers confirmed the neuropathy in patients' skin. The impairment of cold and warm thresholds was associated with lower density of the epidermal fibers while the pain caused by the hot, cold or electrical stimulus, as well as the area of the axonal reflex erythema was correlated with the deeper inner layer of dermal innervation. Pain intensity was found to be higher in those patients with a smaller reduction in epidermal fiber density and a better threshold for cold sensation. However, no reliable indicator of the onset or absence of pain was determined in patients (Cazzato and Lauria, 2017; Karlsson et al., 2019; Matesanz et al., 2020).

Patients with localized pain had the highest clinical pain ratings (spontaneous and induced) and were more likely to experience cold or tactile allodynia,

as reported by other researchers in traumatic injury (Landerholm et al., 2010; Kleggetveit and Jorum, 2010). In contrast, these patients had a better retained sense of heat, with no apparent relationship between the heat threshold and neuropathic pain. Thus, to interpret this finding we must either speculate about a connection of the warm-sensitive channels (TRPV3) to those of the neuropathic pain (Facer et al., 2007), or it is much more likely that the less affected heat threshold reflect the slightly higher density of epidermal fibers in patients with pain.

In patients with generalized neuropathy, a greater reduction of the heat threshold and the corresponding pain was found, which was associated with a greater loss of skin fibers. This means that skin denervation can be protective against allodynia. A weak correlation between epidermal fiber density and clinical pain assessments confirms recent observations by other researchers in postherpetic neuralgia (Petersen et al., 2010) where a greater reduction in the number of epidermal fibers does not mean a greater reduction in pain sensation. Cutaneous innervation obviously reflects the degree of small fiber neuropathy (Attal et al., 2008; Devigili et al., 2008; Ho et al., 2008; Oaklander, 2008) but does not appear to be a determining factor of pain sensation in these patients.

In another research for diabetes without sensory large nerve involvement, a significantly lower (IENFD) Intra epidermal nerve fiber density and higher cold perception threshold were found in comparison with controls, with no correlation to whether they had symptoms of polyneuropathy or not. Nevertheless, a reduction of IENFD was the most common abnormal finding in the subgroup of patients with neuropathic symptom, and consequently seemed more sensitive as a diagnostic tool (Loseth, et al., 2008; Sopacua et al., 2019).

Although skin biopsy selectively assesses endodermal nerve fiber density and accurately diagnoses small fiber neuropathy, no studies have reported a direct relationship between neuropathic pain and skin biopsy data. In other words, whereas the examination of skin biopsy invariably points to reduced dermal nerve fiber density in patients with painful neuropathy, it also does so in patients with painless neuropathy (Cruccu et al, 2010).

MEDICAL CONDITIONS THAT ARE ASSOCIATED WITH NEUROPATHY

I. Alcohol induced painful neuropathy

Regarding alcohol induced neuropathy, recent reviews have indicated that it involves sensation disorders with or without neuropathic pain, also,

distal paresis and vegetative dysfunction may also appear. Axonal sensorimotor neuropathy has been confirmed through nerve conduction studies. Neuropathological tests reveal that the small nerve fibers are particularly affected, explaining the associated pain. Treatment includes alcohol abstinence and modified dietary habits to correct malnutrition. If abstinence is maintained, neuropathy can resolve within months to years (Sommer et al., 2018).

II. HAART treatment and IENFD

It has been observed that the duration of highly active antiretroviral therapy (HAART) treatment, expressed as the sum of the months of administration, is clearly associated with decreased cutaneous nerve fiber density (IENFD) in the lower leg and an increment in the latency of sympathetic skin response, SSR, (foot-arm) indicative lesion, both afferent and efferent. This result is consistent with previous observations that indicate a significant reduction in IENFD accompanied by other structural abnormalities. These changes can occur in the early stages of HIV treatment in patients, even during the asymptomatic stage of neuropathy. The above findings were initially identified in the lower leg as a result, of a dying back process (Pardo et al., 2001; McCarthy et al., 1995; Herrmann et al., 2004; Zhou et al., 2007; Skopelitis et al., 2007).

However, in addition to the change in the number of epidermal fibers, increased branching and sprouting were considered as early signs of nerve fiber dysfunction in many neuropathies (Lauria and Devigili, 2007). Therefore, we evaluated the epidermal fibers in the skin biopsy of our patients and observed that their branching, as estimated by counting the epidermal fibers not passing through the basal membrane of the epidermis, decreased slightly only during treatment. In contrast, the number of nerves passing through it (IENFD) decreased significantly. Therefore, the sprouting / IENFD ratio increases with the duration of HAART therapy, indicating an intact compensatory mechanism that promotes the germination of the remaining number of fibers. One study investigated the global spatial sampling in order to determine the epidermal nerve fiber length density (ENFLD), taking into account its biologic complexity (Karlsson, et al., 2013). Results showed that ENFLD is comparable to IENFD in differentiating between SFN and healthy individuals (Karlsson, et al., 2013). It should be noted that there is no consensus about the benefits of certain molecular mechanisms linked to HAART treatment, leading to neuropathic pain. Even worse, there is even no consensus if it's induced from peripheral or central pathways. We therefore summarized the most common candidates.

III. Fabry Disease(FD)

Fabry disease (FD) is X-linked, lysosomal storage disorder caused by a mutation in the GLA gene on chromosome Xq22 resulting in alpha-galactosidase A enzyme (a-Gal A) deficiency. In Fabry's Disease, increased amounts of glycosphingolipids (Gb3) can lead to signs of neuropathy. Ion channels such as Nav1.7 characterize acute pain sensation and as a result, loss of Nav1.7 function leads to congenital insensitivity to pain. Meanwhile mutations in the SCN9A gene, that encodes Nav1.7 are associated with painful neuropathies. Also, NaV1.8 channels in nociceptors has been associated with neuropathy, and ablation of NaV1.8 channels are linked with the development of mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. In Fabry disease NaV1.7 and NaV1.8 channels were analyzed in relation to conduction velocity and this resulted to heat hyposensitivity in FD compared to controls Furthermore, the over-expression of hyperpolarizing activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels is been observed in animal models of chronic, neuropathic pain and was suggested to be associated with the development of FD neuropathy and possibly neuropathic pain. Other ion channels associated with FD are KCa channels because they speed the repolarization of the action potential as well as they generate the after-hyperpolarization of the plasma membrane. These channels were found altered in FD patients inducing nociceptive neuron hyperexcitability, ectopic firing, and spontaneous pain (Weissman et al, 2021).

IV. Amyloid neuropathy

Amyloid and toxic oligomers may cause cell damage through various mechanisms involving cellular damage, tissue injury, and organ failure. This damage caused by amyloid is involved in the development of peripheral neuropathy. To begin with, amyloid proteins disrupt the integrity of the phospholipid bilayer, but oligomers form small pores in the plasma membrane that can act as non-specific ion channels. These are called "amyloid pores" In neurons, causing ectopic discharges and neuronal damage by membrane depolarization. Thus, the disruption of membrane integrity due to amyloid depolarization increases the exposure of polyunsaturated fatty acids to cytosolic reactive oxygen species (ROS) leading to composition of reactive aldehydes. Amyloidogenic proteins tend to misfold and aggregate, which puts pressure on the endothelial reticulum and this stress is implicated in cytotoxicity in amyloid neuropathies. Also, peripheral neuropathy is associated with mitochondrial dysfunction, such as reduced oxidative phosphorylation, reduced ATP production and increased production of reactive oxygen species (ROS)

and altered mitochondrial transportation, suggesting a mitochondrial involvement. Then amyloid strongly activates macrophages to clear protein aggregates, but also causes inflammatory responses and cell death due to the inability of macrophages to process amyloid effectively. As a result, these inflammatory macrophage processes can cause neurotoxicity and neuron apoptosis. In familial amyloid neuropathy is observed a phenomenon of defective myelination and impairment in Schwann cell function leading in a defective structural and functional integrity of peripheral nerves (Asiri et al, 2020).

V. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)

It must be noted that nervous system complications have been noted for as many as 21 different chemotherapy agents, including cisplatin, carboplatin and oxaliplatin, either autonomic, or motor and sensory complications. The complications associated with chemotherapy are specific to each chemotherapy agent. Chemotherapeutic agents deregulate activity of cell membrane proteins such as receptors and ion channels and affect mitochondrial morphology, disbalancing, intracellular homeostasis, signaling and neurotransmission. The final outcomes include production of reactive oxygen species (ROS), neuroinflammation, DNA damage, demyelination, cytoskeleton damage and apoptosis. For example, platina chemotherapy agent induces unregulated proteolysis through an array of intracellular signaling pathways and intracellular Ca²⁺ plays a very important role in cellular homeostasis. The disturbance of Ca²⁺ is involved in CIPN, since Ca²⁺ is stored in mitochondria and endoplasmic reticulum. Alternations in Ca²⁺ concentration may interfere with membrane excitability, neurotransmitter release and gene expression. Development of CIPN has also been associated with malfunction of ion channels such as sodium and potassium channels and transient receptor potential (TRP) channels. Voltage-gated channels initiate action potentials in neural cells, and alternations in their function changes peripheral nerve excitability leading to neuropathy (Stevanovi et al.2020).

Pathogenesis of neuropathic pain

Microvascular Blood Flow

Structural and functional microvascular abnormalities of the vasa-nervorum have been identified to be involved in the pathogenesis of distal symmetrical neuropathy. Studies have shown that regulation of peripheral blood flow is altered in

patients with painful- compared with painless-painful neuropathy. Moreover, other studies that estimate serum markers of angiogenesis (vascular endothelial growth factor, VEGF) and endothelial dysfunction (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) both been found to be increased in painful neuropathy.

Furthermore, punch skin biopsy studies have identified that skin microcirculation is maybe a pathogenic factor of painful neuropathy. Also, hypoxia, inflammation, overstimulation, and chemical damage can induce fiber degeneration and alterations in channel expression and composition, resulting in ectopic firing and faulty signal transmission which are recognized as factors of painful neuropathy too. Thus, in response to axonal damage, satellite glia and autonomic neurons can induce pain-promoting states though alterations in their overall numbers, distribution, sprouting patterns, and channel expression. Recently, the group of Shillo et al. has also found cutaneous von Willebrand factor (vWF) immunoreactivity as a blood vessel marker, to be significantly elevated in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy, in comparison to subjects with painless diabetic peripheral neuropathy, patients with diabetes mellitus but without diabetic peripheral neuropathy, and healthy volunteers (Shillo, 2007; Meacham et al., 2017; Vinik et al., 2013; Grotle, 2019).

Nerve growth factor (NGF)

The axons sprouting process in their final stages depends on the neurotrophic factor, NGF (nerve growth factor), a critical protein for the survival and maintenance of sympathetic and sensory neurons. NGF secretion increases during the acute phase of denervation but may also decrease in the long term in denervated skin (Madduri et al., 2009). As a result of the reduced density of nerve fibers, relatively more NGF may be available for the remaining fibers and thus trigger the sprouting. Contrary to the results of the treatment, the increase in the severity of the disease did not reduce the number of IENFDs (intraepidermal nerve fiber density) as much, but especially the number of sprouting fibers. Thus, our results suggest a different mechanism of HIV damage than highly active antiretroviral therapy HAART therapy on small fibers. The reduction in IENFD density from neurotoxic antiviral therapy has already been described in models in rodents, which was done with neurotoxic antiviral therapy (Wallace et al., 2007). However, gp120 may not be the only mechanism of HIV neurotoxicity and, therefore, the link between the clinical stages of HIV infection and the preferred reduction of sprouting fibers may be interpreted. HIV is known to interact with

Langerhans skin cells and the keratin layer. However, the mechanisms that control the growth of nerve fibers in the epidermis are unclear.

It is important to note that neuropathic and other types of pains are often present in the same patient (e.g., degenerative spine disease). Even in cases of definite neuropathic pain, a coexisting inflammatory pain may be clinically more crucial. Identification of the presence of neuropathic pain requires evidence for a disease process or lesion affecting a neuroanatomically identifiable part of the peripheral or central somatosensory system, which is concordant with the distribution of the pain (Treede et al., 2007).

The CGRP peptide

The peptide CGRP (calcitonin gene related peptide) is an indicator for a class of afferent fibers and has been shown to be involved in the production of mechanical and thermal hyperalgesia (Khodorova et al., 2009). In addition, the CGRP peptide has been associated with the expression of nerve growth factor (NGF) (Dallos et al., 2006), a neurotrophin associated with nociceptor sensitization (Rukwied et al., 2010) (Obreja et al., 2018) and chronic pain (Lane et al., 2010) (Schmelz et al., 2019). Indeed, it was found in this study that the threshold of heat-induced pain was associated with staining of CGRP in the subcutaneous layer of nerves. This confirms that the CGRP-positive subset of the C-fiber population is highly associated with the heat pain thresholds and therefore might contribute to peripheral sensitization (Dussor et al., 2009).

Transduction proteins

Similarly, a wide variety of sensory proteins such as Transient Receptor Potential (TRP) channels and sodium channels involved in painful or non-sensory mechanisms expressed in cutaneous fiber subpopulations, as well as in the epidermis (Petersen et al., 2010; Albrecht et al., 2006; Zhao et al., 2008), may be possible biomarkers of neuropathic pain. In a large cohort of 921 patients, 75% of them had no known comorbidities before the diagnostic workup. Immunological conditions were found in 175 patients. Other associated conditions found were sodium channel gene variants, diabetes mellitus, vitamin B12 deficiency, alcohol abuse, chemotherapy, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), and haemochromatosis (de Greef BT, 2017). Another study demonstrated that the prevalence of Fabry's disease is not correlated with adult small fiber neuropathy (SFN) patients, a finding that allows the exclusion of this genetic screening in patients with

confirmed diagnosis of SFN (de Greef, et al., 2016).

However, in addition to the above methods, which are quite specialized and not available in most laboratories, there are possible simpler tests that combine the functional and structural assessment of small nerve fibers to draw useful conclusions regarding their subpopulations in specific neuropathies. In such an effort by our team, part of which is still unpublished, we examined small fiber neuropathy in HIV patients known to cause potentially painful peripheral neuropathy (Skopelitis et al., 2006). We used a combination of sympathetic dermal reflex (SSR) to functionally assess sympathetic C-fibers and morphological features of epidermal nerve fibers in skin biopsy to structurally assess small fibers.

Voltage-gated sodium and calcium channelopathies in small fiber neuropathy

Sodium channel-related small fiber neuropathy can be induced during childhood, adolescence, or adulthood, and both sporadic and familial cases have been identified. The clinical picture is mainly characterized by burning feet, but single mutations can cause different phenotypes and cell electrophysiological changes. The mechanism leading to the preferential degeneration of small nerve fibers in sodium channel gene mutations is supposed to involve the altered function. Recent research has identified various neuropathic disorders as well as Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) due to mitochondrial impairment, relevant impairment of Ca²⁺ signal pathway, and reactive oxygen species (ROS) that are related to pain behavior. Various neuropathic disorders as well as CIPN are due to mitochondrial impairment, serious impairment of Ca²⁺ signaling pathways and reactive oxygen species (ROS) that ultimately lead to apoptosis (Waseem et al., 2018).

It is remarkable that mutations in COL6A5 have been first described in familial and sporadic patients with neurogenic itching and small fiber neuropathy. Sensitive skin and itch have recently been defined as thermo-occurrence of unpleasant sensations (stinging, burning, pain, pruritus, and tingling sensations) in response to stimuli that normally should not provoke such sensations. These unpleasant sensations cannot be explained by lesions attributable to any skin disease. The skin can appear normal or be accompanied by erythema. "Degeneration of small fibers is a common finding, before the development of any symptoms in patients carrying TTR (Transient Receptor Potential) mutations, whereas in the symptomatic stage of familial amyloid neuropathy, patients more likely present a mixed neuropathy. It is proposed that in a patient with

neuropathic pain, characterized by constant pain with exacerbations that are provoked by body temperature changes, and a decreased cold sensation as measured with QST and an abnormal intraepidermal nerve fiber density (Cazzato and Lauria, 2017; El-Abassi, 2014; Schmelz, M., 2019;).

The sodium channels Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9, coded by SCN9A, SCN10A, and SCN11A respectively, are all preferentially expressed in peripheral nerves. Although the exact mechanism for axonal degeneration is not completely clear, it is plausible that DRG (dorsal root ganglion) neuron hyperexcitability results in neuropathic pain (De Greef, B. T. A et al., 2017; Ossipov et al., 2005). Drugs blocking calcium channels play an important role in neuropathic pain, but with synaptic mechanism, they in fact reduce neurotransmitter release. Nav 1.8 and 1.9 sodium channels are expressed mainly in the medium and small diameter size of DRG neuron and the selective block of these channel subtypes should reduce hyperexcitability without serious effects on central nervous system and on the heart. It's not just the ionic channel that determines membrane excitability but also the current passing through it. Consequently, an increase of the current flux through a fixed number of channels could have the same effect as increasing the number of present channels. This could happen through an increase of channel conductivity. As a result, the change in the channel kinetics further represents a process explaining neuronal hyperexcitability. This change could be related to a cAMP-phosphorylation and/or dephosphorylation of some sodium channels. If it is possible to reduce sodium channel density, the threshold of repeated discharge will increase, distancing itself from the threshold for a single discharge, so that the single discharge can be evoked and spread without the opposite stimulus to the repeated discharge (Ossipov et al, 2005; Aurillio et al., 2008).

Moreover, a recent review comparing painful and painless diabetic neuropathies with advances in gene sequencing technology have led to several studies examining genetic variants associated with distal symmetrical polyneuropathy (DPN) and disabling neuropathic pain (painful-DPN). In genome-wide association studies, Chr8p21.3 and Chr8p21.3 polymorphisms were associated with neuropathic pain. Recently also, there has been great interest in voltage-gated sodium channels and their role in neuropathic pain. The Nav1.7 sodium channel is well recognized to be involved in pain signaling, and the "gain of function" mutations of its encoding gene, SCN9A, cause rare pain disorders. Finally, studies have identified Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy and painful-DPN and found that none of the participants with painless-DPN were

found to have a genetic variant. However, patients with painful-DPN and the genetic variants were found to have a shorter duration of diabetes, yet more severe burning pain (Shillo et Al., 2007; Waseem et al., 2018).

Conclusion

In conclusion, there are numerous well-established techniques for determining the severity of nerve damage in the periphery, even for specific subpopulations of neurons requiring subjective and objective approaches. However, neither severity nor sensory phenotype appears to provide crucial information about pain mechanisms or treatment options. Concerning molecular mechanism of neuropathic pain, analysis of neuronal markers as seen in CGRP or sodium channels seems to be a more promising approach to characterizing the mechanisms that characterize how neuropathic pain is induced. However, the clinical expression of pain is the result of a complex neuronal interaction between primary peripheral sensory neurons and processing of the transmitted signal in the spinal cord and brain. Thus, numerous interdependent circuits and functional markers remain to be studied in their specific role and contribution to the clinical manifestation of neuropathic pain.

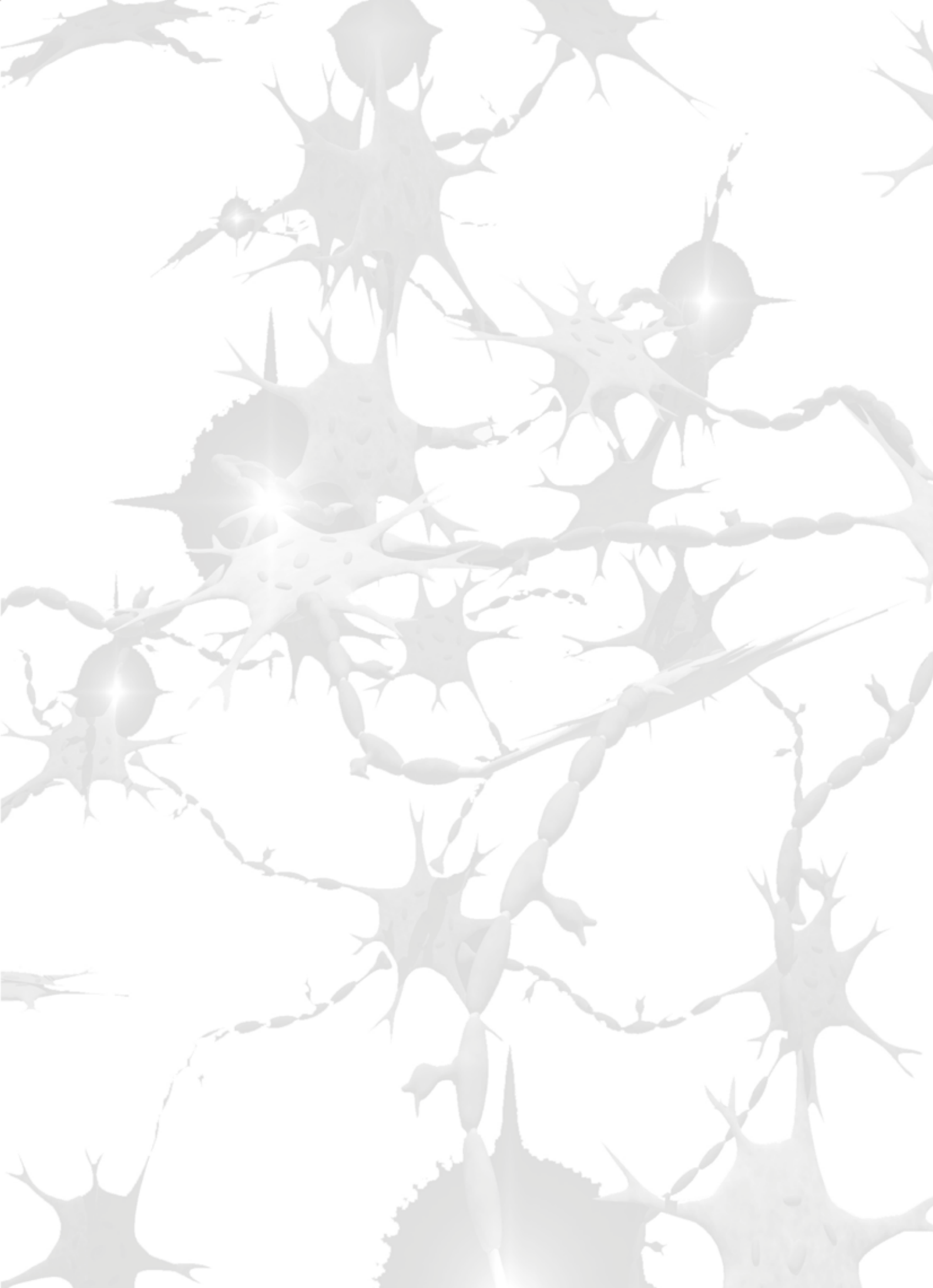
References

- [1] Aasvang EK, Brandsborg B, Christensen B, Jensen TS, Kehlet H. Neurophysiological characterization of postherniotomy pain. *Pain*. 2008;137:173-181.
- [2] Albrecht, P.J., Hines, S., Eisenberg, E., Pud, D., Finlay, D.R., Connolly, M.K., Pare, M., Davar, G., and Rice, F.L. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2008;120, 244-266.
- [3] Asiri, M. M. H., Engelsman, S., Eijkelkamp, N., & Höppener, J. W. M. Amyloid Proteins and Peripheral Neuropathy. *Cells*, 2020;9(6), 1553. doi:10.3390/cells9061553
- [4] 10.3390/cells9061553
- [5] Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*. 2008;138:343-353.
- [6] Aurilio, C., Pota, V., Pace, M. C., Passavanti, M. B., & Barbarisi, M. Ionic channels and neuropathic pain: Physiopatology and applications. *Journal of Cellular Physiology*, 2008; 215(1), 8-14.
- [7] Bakkers, M., Faber, C. G., Peters, M. J. H., Reulen, J. P. H., Franssen, H., Fischer, T. Z., & Merkies, I. S. J. Temperature threshold testing: a systematic review. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2013,18(1), 7-18.
- [8] Baron, R., Binder, A., and Wasner, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010; 9, 807-819.
- [9] Bickel A, Kramer HH, Hilz MJ, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies. *Neurology*. 2002;59:917-919.
- [10] Blankenburg, M., Kraemer, N., Hirschfeld, G., Krumova, E.K., Maier, C., Hechler, T., Aksu, F., Magerl, W., Reinehr, T., Wiesel, T., and Zernikow, B. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabet Med* 29, 2008; 1425-1432.
- [11] Bouhassira, D., Branders, S., Attal, N., Fernandes, A.M., Demolle, D., Barbour, J., Ciampi De Andrade, D., and Pereira, A. Stratification of patients based on the Neuropathic Pain Symptom Inventory: development and validation of a new algorithm. *Pain*.2020.
- [12] Cazzato, D., & Lauria, G. Small fibre neuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 2017; 30(5), 490-499.
- [13] Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur.J Neurol*. 2010.
- [14] Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal of Neurology*. 11(3):153-162. 2004; doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00791.x
- [15] Dallos A, Kiss M, Polyanka H, Dobozy A, Kemeny L, Husz S. Effects of the neuropeptides substance P, calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and galanin on the production of nerve growth factor and inflammatory cytokines in cultured human keratinocytes. *Neuropeptides*. 2006;40:251-263.
- [16] Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131:1912-1925.
- [17] Dussor G, Koerber HR, Oaklander AL, Rice FL, Molliver DC. Nucleotide signaling and cutaneous mechanisms of pain transduction. *Brain Res.Rev*. 2009;60:24-35.
- [18] Dyck PJ, Larson TS, O'Brien PC, Velosa JA. Patterns of quantitative sensation testing of hypoaesthesia and hyperalgesia are predictive of diabetic polyneuropathy: a study of three cohorts. Nerve growth factor study group. *Di-*

- betes Care. 2000;23:510-517.
- [19] El-Abassi, R., Singhal, D., & England, J. D. Fabry's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 2014; 344(1-2), 5-19.
- [20] Facer, P., Casula, M.A., Smith, G.D., Benham, C.D., Chessell, I.P., Bountra, C., Sinisi, M., Birch, R., and Anand, P.. Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy. *BMC.Neurol.* 2007; 7:11., 11.
- [21] Forstenpointner, J., Ruscheweyh, R., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Enax-Krumova, E.K., et al. No pain, still gain (of function): the relation between sensory profiles and the presence or absence of self-reported pain in a large multicenter cohort of patients with neuropathy. *Pain.*2020; doi: 10.1097/j.pain.0000000000002058.
- [22] Freynhagen R, Rolke R, Baron R, Tolle TR, Rutjes AK, Schu S, Treede RD. Pseudoradicular and radicular low-back pain - A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain.* 2007;.:
- [23] Gaynor, S.M., Bortsov, A., Bair, E., Fillingim, R.B., Greenspan, J.D., Ohrbach, R., Diatchenko, L., Nackley, A., Tchivileva, I.E., Whitehead, W., Alonso, A.A., Buchheit, T.E., Boortz-Marx, R.L., Liedtke, W., Park, J.J., Maixner, W., and Smith, S.B. Phenotypic profile clustering pragmatically identifies diagnostically and mechanistically informative subgroups of chronic pain patients. *Pain.*2020.
- [24] Gierthmuhlen, J., Schneider, U., Seemann, M., Freitag-Wolf, S., Maihofner, C., Enax-Krumova, E.K., Azad, S.C., Uceyler, N., Birklein, F., Maier, C., Tolle, T., Treede, R.D., and Baron, R. Can self-reported pain characteristics and bedside test be used for the assessment of pain mechanisms? An analysis of results of neuropathic pain questionnaires and quantitative sensory testing. *Pain* 2020; 160, 2093-2104.
- [25] Grotle, A.-K., & Stone, A. J. Exaggerated exercise pressor reflex in type 2 diabetes: Potential role of oxidative stress. *Autonomic Neuroscience*, 2019; 222, 102591.
- [26] Held, M., Karl, F., Vlckova, E., Rajdova, A., Escolano-Lozano, F., Stetter, C., et al. Sensory profiles and immune related expression patterns of patients with and without neuropathic pain after peripheral nerve lesion. *Pain.* 2019; doi: 10.1097/j.pain.0000000000001623.
- [27] Ho TW, Backonja M, Ma J, Leibensperger H, Froman S, Polydefkis M. Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies. *Pain.* 2008.
- [28] Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Forssell H. Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain. *Pain* 2005;117:349-357.
- [29] Jensen, T.S. and Finnerup, N.B. Management of neuropathic pain. *Curr.Opin.Support.Palliat. Care.* 2007; 1, 126-131.
- [30] Karlsson, P., Hincker, A.M., Jensen, T.S., Freeman, R., and Haroutounian, S. Structural, functional, and symptom relations in painful distal symmetric polyneuropathies: a systematic review. *Pain* 2019; 160(2), 286-297. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001381.
- [31] Keswani SC, Jack C, Zhou C, Höke A. Establishment of a rodent model of HIV-associated sensory neuropathy. *J Neurosci* 2006; 26:10299-10304
- [32] Khodorova A, Richter J, Vasko MR, Strichartz G. Early and late contributions of glutamate and CGRP to mechanical sensitization by endothelin-1. *J Pain.* 2009;10:740-749.
- [33] Kokotis, P., Schmelz, M., Kostouros, E., Karandreas, N., & Dimopoulos, M.-A. Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Long-Term Clinical and Neurophysiologic Follow-Up Study. *Clinical Colorectal Cancer*, 2016; 15(3), e133-e140.
- [34] Kramer HH, Schmelz M, Birklein F, Bickel A. Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes.* 2004b;53:769-774.
- [35] Kleggetveit, I.P., Namer, B., Schmidt, R., Helas, T., Ruckel, M., Orstavik, K., et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain* 2012; 153(10), 2040-2047.
- [36] Kleggetveit, I.P. and Jorum, E. Large and Small Fiber Dysfunction in Peripheral Nerve Injuries With or Without Spontaneous Pain. *J Pain.*2010;
- [37] Landerholm SH, Ekblom AG, Hansson PT. Somatosensory function in patients with and without pain after traumatic peripheral nerve injury. *Eur.J Pain.* 2010;14:847-853.
- [38] Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, Brown MT. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N.Engl.J Med.* 2010;363:1521-1531.
- [39] Lauria G, Devigili G. Skin biopsy as a diagnostic tool in peripheral neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:546-557.
- [40] Lauria, G., Hsieh, S. T., Johansson, O., Kennedy, W. R., Leger, J. M., Mellgren, S. I., ... Valls-Solé, J. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Ne. *European Journal*

- of Neurology, 17(7), 903–e49.
- [41] La Cesa, S., Tamburin, S., Tugnoli, V., Sandrini, G., Paolucci, S., Lacerenza, M., ... Truini, A. . How to diagnose neuropathic pain? The contribution from clinical examination, pain questionnaires and diagnostic tests. *Neurological Sciences*, 2015; 36(12), 2169–2175.
- [42] Liberati, G., Algoet, M., Klocker, A., Ferrao Santos, S., Ribeiro-Vaz, J.G., Raftopoulos, C., and Mouraux, A. Habituation of phase-locked local field potentials and gamma-band oscillations recorded from the human insula. *Sci Rep* 2018; 8, 8265.
- [43] Madduri S, Papaloizos M, Gander B. Synergistic effect of GDNF and NGF on axonal branching and elongation in vitro. *Neurosci Res* 2009; 65:88–97.
- [44] Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmuhlen J, Flor H, Geber C, Hugel V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uceyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010;150:439-450.
- [45] Mainka, T., Maier, C., & Enax-Krumova, E. K. Neuropathic pain assessment. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2015;28(5), 537–545.
- [46] Matesanz, L., Hausheer, A.C., Baskozos, G., Bennett, D.L., and Schmid, A.B. Somatosensory and psychological phenotypes associated with neuropathic pain in entrapment neuropathy. *Pain*.2020.
- [47] Meacham, K., Shepherd, A., Mohapatra, D. P., & Haroutounian, S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Current Pain and Headache Reports*, 2017;21(6).
- [48] McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC .Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995; 45:1848-1855
- [49] Novak V, Freimer ML, Kissel JT, Sahenk Z, Periquet IM, Nash SM, Collins MP, Mendell JR. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology*. 2001;56:861-868.
- [50] Oaklander AL. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain*. 2001;92:139-145.
- [51] Oaklander AL. Mechanisms of pain and itch caused by herpes zoster (shingles). *J.Pain*. 2008;9:S10-S18
- [52] Obreja, O., Rukwied, R., Nagler, L., Schmidt, M., Schmelz, M., and Namer, B. Nerve growth factor locally sensitizes nociceptors in human skin. *Pain*. 2018;159(3), 416–426. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001108.
- [53] Ossipov, M. H., & Porreca, F. Challenges in the development of novel treatment strategies for neuropathic pain. *NeuroRX*,2005; 2(4), 650–661.
- [54] Pazzaglia, C., & Valeriani, M. (2009). Brain-evoked potentials as a tool for diagnosing neuropathic pain. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(5), 759–771.
- [55] Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW (2001). HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J Peripher Nerv Syst* 6:21-27.
- [56] Petersen KL, Rice FL, Farhadi M, Reda H, Rowbotham MC. Natural history of cutaneous innervation following herpes zoster. *Pain*. 2010.
- [57] Polydefkis M, Yiannoutsos CT, Cohen BA, Hollander H, Schifitto G, Clifford DB, Simpson DM, Katzenstein D, Shriver S, Hauer P, Brown A, Haidich AB, Moo L, McArthur JC. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology*. 2002;58:115-119.
- [58] Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hugel V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123:231-243.
- [59] Rukwied R, Mayer A, Kluschina O, Obreja O, Schley M, Schmelz M. NGF induces non-inflammatory localized and lasting mechanical and thermal hypersensitivity in human skin. *Pain*. 2010;148:407-413.
- [60] Schmelz, M. Itch Processing in the Skin. *Frontiers in Medicine*, 2019; 6.
- [61] Skopelitis E, Kokotis P, Kontos AN, Panayiotakoulou GD, Konstantinou K, Kordossis T, Karandreas N. Distal sensory polyneuropathy in HIV positive patients in the HAART era: an entity underestimated by clinical examination. *Int J STD AIDS* 2019;17:467-472.
- [62] Skopelitis E, Aroni K, Kontos AN, Konstantinou K, Kokotis P, Karandreas N, Kordossis T Early detection of subclinical HIV sensory polyneuropathy using intraepidermal nerve fiber density quantification: association with HIV stage and surrogate markers. *Int J STD AIDS* 2018; 18:856-860.
- [63] Sène D., Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine*.2017.

- [64] Shillo, P., Sloan, G., Greig, M., Hunt, L., Selvarajah, D., Elliott, J., ... Tesfaye, S. Painful and Painless Diabetic Neuropathies: What Is the Difference? *Current Diabetes Reports*, 2019; 19(6).
- [65] Schmelz, M., Mantyh, P., Malfait, A.M., Farrar, J., Yaksh, T., Tive, L., et al. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain* 2019; 160(10), 2210-2220. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001625.
- [66] Schmelz, M., Michael, K., Weidner, C., Schmidt, R., Torebjörk, H.E., and Handwerker, H.O. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport* 2000;11(3), 645-648.
- [67] Schmelz, M. What can we learn from the failure of quantitative sensory testing? *Pain*.2020;
- [68] Schmelz, M., Mantyh, P., Malfait, A.M., Farrar, J., Yaksh, T., Tive, L., and Viktrup, L. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain* 2019; 160, 2210-2220.
- [69] Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B Polyneuropathies, *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 9;115(6):83-90.
- [70] Sopacua, M., Hoeijmakers, J. G. J., Merkies, I. S. J., Lauria, G., Waxman, S. G., & Faber, C. G. Small fibre neuropathy: expanding the clinical pain universe. *Journal of the Peripheral Nervous System*.2018.
- [71] Stevanovi, M., Lazic, A., Popovi, J., Paunesku, T., & Woloschak, G. E. Insights into platinum-induced peripheral neuropathy—current perspective. *Neural Regeneration Research*, 2020;15(9), 1623. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.276321>
- [72] Terkelsen, A. J., Karlsson, P., Lauria, G., Freeman, R., Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *The Lancet Neurology*, 2017; 16(11), 934–944.
- [73] Treede, R.-D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., ... Serra, J. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2007;70(18), 1630–1635.
- [74] Vinik, A. I., Nevoret, M.-L., Casellini, C., & Parson, H. Diabetic Neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2013;42(4), 747–787.
- [75] Wallace VC, Blackbeard J, Segerdahl AR, Hasnie F, Pheby T, McMahon SB, Rice AS. Characterization of rodent models of HIV-gp120 and anti-retroviral-associated neuropathic pain. *Brain* 2007;130:2688-2702.
- [76] Waseem, M., Kaushik, P., Tabassum, H., & Parvez, S. Role of Mitochondrial Mechanism in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Current Drug Metabolism*, 2018;19(1), 47–54.
- [77] Weissmann, C., Albanese, A. A., Contreras, N. E., Gobetto, M. N., Castellanos, L. C. S., & Uchitel, O. D. Ion channels and pain in Fabry disease. *Molecular Pain*, 17, 174480692110331.2021; doi:10.1177/17448069211033172
- [78] Zhao, P., Barr, T.P., Hou, Q., Dib-Hajj, S.D., Black, J.A., Albrecht, P.J., Petersen, K., Eisenberg, E., Wymer, J.P., Rice, F.L., and Waxman, S.G. Voltage-gated sodium channel expression in rat and human epidermal keratinocytes: evidence for a role in pain. *Pain* 2008; 139, 90-105.
- [79] Zhou L, Kitch DW, Evans SR, Hauer P, Raman S, Ebenezer GJ, Gerschenson, M, Marra CM, Valcour V, Diaz-Arrastia R, Goodkin K, Millar L, Shriver S, Asmuth DM, Clifford DB, Simpson DM, McArthur JC. NARC and ACTG A5117 Study Group. *Neurology* 2007; 68:2113-2119.



ΔΙΔΑΚΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ...

«Η δημοσίευση άρθρων στο περιοδικό "ΑΡΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ" δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

SPLIT HAND SIGN AND WARTENBERG SIGN IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Vasiliki Zouvelou MD, PhD^[1], Nikos Karandreas MD, PhD^[1]

^[1]1st Neurology Department, Eginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Split hand sign and Wartenberg sign in amyotrophic lateral sclerosis

A 72-year-old female, suffering from amyotrophic lateral sclerosis (ALS), presented with a 6-month history of painless, progressive right hand weakness. There was predominant atrophy of the first dorsal interosseous and thenar muscles with relatively preserved hypothenar (split hand sign) (Figure 1A, B). The fifth digit was involuntarily abducted (Wartenberg sign) (Figure 1C) due to the unopposed action of the abductor digiti minimi (hypothenar muscle). The split hand sign was first reported by Wilbourn in 1992 and is specific for anterior horn cell disorders [1]. In ALS, this is an early sign because in the advanced stage there is more or less equal wasting of the lateral and medial hand muscles [2]. The original report of the Wartenberg sign was by Robert Wartenberg himself at 1939. He emphasized the diagnostic importance of this sign in ulnar neuropathy [3]. Adduction of the little finger is performed by palmar interosseus muscle and abduction by hypothenar muscle, both are ulnar innervated. In ulnar palsy, the radial innervated extensor digiti minimi and the branch to the little finger of the extensor digitorum communis, predominate and abduct the fifth finger. Differentiation of the cause of Wartenberg sign is based on history and associated clinical signs.

Key words: split hand, Wartenberg, amyotrophic lateral sclerosis

Figure 1: Split hand sign (Fig 1A,1B) and Wartenberg sign (Fig 1C) in ALS



References

- [1] Wilbourn AJ. Dissociation of muscle wasting of ulnar innervated hand muscles with motor neuron disease. Third International Symposium of ALS/MND 1992 November, Solihull, UK
- [2] Eisen A, Kuwabara S. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:399-403 DOI: 10.1136/jnnp-2011-301456
- [3] Wartenberg R. A sign of ulnar palsy. *JAMA* 1939; 112:1688

POSITIVE ICE TEST IN ACUTE ANTI-GD1B NEUROPATHY

Vasiliki Zouvelou MD, PhD^[1]

^[1]1st Neurology Department, Eginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Positive ice test in acute anti-GD1b neuropathy

A 53-year-old male presented with an acute, post-infectious sensory ataxia, generalized areflexia and left eyelid ptosis (Figure 1A). The eyelid ptosis was fatigable and indicative of neuromuscular transmission defect. The application of an ice cube over the left eyelid for 2 minutes (Figure 1B) resulted in unequivocal resolution of ptosis (Figure 1C). Cerebrospinal fluid examination revealed mild protein increase. High titer of serum anti-GD1b antibodies (Abs) was detected while anti-GQ1b, anti-GM1 and anti-GT1a Abs were negative. The diagnosis of anti-GD1b positive acute sensory ataxic neuropathy was set. Ganglioside GD1b is localized on dorsal root ganglia [1]. Neuropathy-related anti-ganglioside antibodies may target neuromuscular junction, as presynaptic membrane is ganglioside-rich and outside the blood-nerve barrier [2]. Ice test is a safe and simple bedside diagnostic tool for myasthenia gravis, with high specificity [3]. False positive ice test has been reported in Miller-Fisher syndrome with anti-GQ1b Abs [4]. This report highlights that although ice test is highly specific for myasthenia gravis, it might be positive in neuropathies with anti-ganglioside antibodies because of antibody-induced affection of the presynaptic neuromuscular junction.

Key words: ice test, neuropathy, ganglioside

Figure 1: Positive ice test



References

- [1] Gong Y, Tagawa Y, Lunn MPT, Laroy W, Heffer-Lau CH, Li CY et al. Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. *Brain* 2002; 125: 2491-2506 doi: 10.1093/brain/awf258
- [2] Plomp JJ, Willison HJ. Pathophysiological actions of neuropathy-related anti-ganglioside antibodies at the neuromuscular junction. *J Physiol* 2009; 587:3979-3999 doi: 10.1113/jphysiol.2009.171702
- [3] Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999; 106:1282-6 DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00709-5
- [4] Reid JM, Morrison I, Gorrie G, Metcalfe R. Positive «ice-on-eyes» test in Miller Fisher syndrome. *Pract Neurol* 2008; 8:193-194 DOI: 10.1136/jnnp.2008.148072

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2023

- ❖ 18-19 Φεβρουαρίου 2023: Διημερίδα ENE «Κεφαλαλγίες», *Αθήνα*
- ❖ 17-18 Μαρτίου 2023: Link III International Neurovascular Course, *Αθήνα*
- ❖ 31 Μαρτίου-1 Απριλίου 2023: Διημερίδα ENE «Νοσήματα Κινητικού Νευρώνα», *Αθήνα*
- ❖ 8 Απριλίου 2023: Ημερίδα «Γνωστική Έκπτωση και Επιληψία», *Αθήνα*
- ❖ 28-29 Απριλίου 2023: Διημερίδα σε συνεργασία ENE και ΕΛΛαΝα «Θεραπίες κατευθυνόμενες έναντι των Β λεμφοκυττάρων σε νευρολογικά νοσήματα», *Θεσσαλονίκη*
- ❖ 20 Μαΐου 2023: Webinar ENE “Ταχύτητες αγωγής στη διερεύνηση παθήσεων των περιφερικών νευρών: εφαρμογές, δυνατότητες και αδυναμίες»
- ❖ 24-26 Μαΐου 2023: 9th European Stroke Organization Conference , *Munich Germany.*
- ❖ 15-18 Ιουνίου 2023: 34ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, *Αθήνα*
- ❖ 1-4 Ιουλίου 2023: 9th EAN Congress 2023, *Budapest*
- ❖ 29 Σεπτεμβρίου-1 Οκτωβρίου 2023: 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, *Αθήνα*
- ❖ 15-19 Οκτωβρίου 2023: XXVI World Congress of Neurology, *Montreal*
- ❖ 23-26 Νοεμβρίου 2023: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, *Θεσσαλονίκη*
- ❖ 14-17 Δεκεμβρίου 2023: 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας, *Θεσσαλονίκη*

Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας

Για λόγους ενημέρωσης αρχείου, παρακαλούμε συμπληρώστε τα στοιχεία αλληλογραφίας σας και στείλτε το απόκομμα με fax στο: **210 7247556**
ή αποστείλετε τα στοιχεία στο e-mail: **info@jneurology.gr**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

- Εάν επιθυμείτε να λαμβάνετε το περιοδικό «Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας» και σε ηλεκτρονική έκδοση συμπληρώστε την ηλεκτρονική σας διεύθυνση:

e-mail:





Σημειώσεις

Lined area for notes.



Σημειώσεις

A large area with horizontal lines for taking notes, set against a light blue background.

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό *ΑΡΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ* κυκλοφορεί κάθε δύο μήνες και αποτελεί το επίσημο όργανο της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας. Με την Υπουργική Απόφαση ΔΥ2α/Γ.Π.οικ. 66198/1/6/2006, που δημοσιεύθηκε στο Φ.Ε.Κ. 1034/Β/1-08-2006, προστέθηκε στον κατάλογο των περιοδικών με Εθνική Αναγνώριση.

Ύλη του Περιοδικού

1. Ανασκοπικά Άρθρα: Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6.000 λέξεις.
2. Εργασίες: Κλινικές ή εργαστηριακές μελέτες. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις (συμπεριλαμβανομένων έως 6 πινάκων και εικόνων). Δεν πρέπει να έχει προηγηθεί δημοσίευσή τους σε άλλο έντυπο. Περιλαμβάνουν σελίδα τίτλου, δομημένη περίληψη, εισαγωγή, μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση και βιβλιογραφία.
3. Σύντομες ανακοινώσεις και Γράμματα προς τη σύνταξη: Σχόλια για εργασίες που έχουν δημοσιευθεί ή σύντομες αναφορές σε ένα θέμα. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.500 λέξεις και περιλαμβάνουν έως 2 πίνακες ή εικόνες.
4. Ενδιαφέροντα περιστατικά: Όριο λέξεων 1.500, με τη σελίδα τίτλου, περίληψη και τις βιβλιογραφικές αναφορές. Επιτρέπονται μέχρι 2 εικόνες ή πίνακες.
5. Νευρολογικές Εικόνες με εκπαιδευτικό ενδιαφέρον: Όριο 4 εικόνες για το ίδιο θέμα και 200 λέξεις.
6. Επιλόγες και σχολιασμός της βιβλιογραφίας.
7. Νευρολογικά Νέα - Ειδήσεις - Ενημερωτικές Σελίδες, όπως νέα της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας και συγγενών εταιρειών, ανακοινώσεις συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων.

Δομή της ύλης

Γίνονται δεκτές εργασίες στα ελληνικά ή αγγλικά.

Υποβάλλεται πάντοτε ο τίτλος, τα ονόματα των συγγραφέων και η περίληψη και στα αγγλικά.

Τα κείμενα θα πρέπει να αποστέλλονται σε μορφή Microsoft Word document.

Σελίδα τίτλου: Περιέχει τον τίτλο, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το ίδρυμα προέλευσης, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία και τον καταμετρημένο αριθμό λέξεων.

Περίληψη: Παρουσιάζει τα κυριότερα σημεία της εργασίας. Δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στο τέλος της παρατίθενται 3-10 λέξεις ευρετηρίου.

Αγγλική περίληψη: Παρουσιάζει σε συντομία την εργασία. Η έκτασή της είναι ως 400 λέξεις. Στην αρχή της γράφονται τα ονόματα των συγγραφέων και ο τίτλος της εργασίας στα αγγλικά.

Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά.

Βιβλιογραφία: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο (Vancouver). Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές να αναφέρονται μέσα σε αγκύλες. Π.χ. Ο Smith [1] ανέφερε ότι ... και τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τον Adams και συν [2]. Αναγράφονται έως και οι 6 πρώτοι συγγραφείς. Στον πίνακα της βιβλιογραφίας περιλαμβάνονται μόνο εκείνες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο και ο πίνακας συντάσσεται με αύξοντα αριθμό που αντιστοιχεί στη σειρά εμφάνισής των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο π.χ.

Πίνακες: Γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα, μετά το τέλος των βιβλιογραφικών αναφορών. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο και συνοδεύονται από σύντομη επεξήγηση.

Εικόνες: Αποστέλλονται τα πρωτότυπα σχέδια ή φωτογραφίες καλής ποιότητας. Να υποβάλλονται σαν αρχεία εικόνas ξεχωριστά από το κείμενο του MS Word. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισής στο κείμενο. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα αναγράφονται οι τίτλοι των εικόνων και οι τυχόν επεξηγήσεις.

Ιατρική Δεοντολογία: Σε περιπτώσεις ερευνών που αφορούν ανθρώπους, η έρευνα πρέπει να έχει γίνει με βάση τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Σε περιπτώσεις φωτογραφιών ασθενών, θα πρέπει να υπάρχει έγγραφη συγκατάθεση.

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

Θα πρέπει να συμπληρωθούν ΟΛΑ τα σημεία του εντύπου. Άλλη συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη.

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

- Ερευνητική εργασία Βραχεία εργασία - ενδιαφέρον περιστατικό Ανασκόπηση
 Βραχεία ανασκόπηση Ειδικό άρθρο Γράμμα στη σύνταξη Νευρο-εικόνες

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

FAX:

e-mail:

Επιβεβαιώστε την πληρότητα της υποβολής του χειρογράφου σας, σημειώνοντας ΟΛΑ τα παρακάτω σημεία

- Τίτλος του άρθρου στα Ελληνικά και στα Αγγλικά με μικρά γράμματα
 Ονόματα συγγραφέων στα Ελληνικά και στα Αγγλικά (*πλήρη ονόματα π.χ. Νικόλαος Παπαδόπουλος*)
 Κέντρο προέλευσης της εργασίας στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
 Δομημένη περίληψη στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
 Έως πέντε λέξεις ευρετηριασμού (*κατά προτίμηση από το MeSH Hellas-Βιοϊατρική Ορολογία*) στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
 Όλα τα ονόματα των συγγραφέων στις βιβλιογραφικές παραπομπές (*μέχρι 6 και στη συνέχεια «και συν.» ή «et al»*)
 Η βιβλιογραφία στις τελευταίες σελίδες των άρθρων

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στο περιοδικό: *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*.
2. Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.
3. Δηλώνω υπεύθυνα ότι δεν υπάρχει θέμα υποκλοπής πνευματικής ιδιοκτησίας (σε περίπτωση εικόνων, πινάκων ή υλικού από άλλες δημοσιεύσει έχει ζητηθεί και ληφθεί η νόμιμη άδεια η οποία και συνοποβάλλεται).
4. Δεν υπάρχουν θέματα σύγκρουσης συμφερόντων – σε περίπτωση εξωτερικής χρηματοδότησης αυτό θα πρέπει να αναφέρεται στο τέλος της εργασίας.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)