



## ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ  
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....                                                                                                                                  | 2  |
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ .....                                                                                                                   | 5  |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε. ....                                                                                                                      | 6  |
| ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ .....                                                                                                            | 7  |
| ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ<br>ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑΣ (PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBULINURIA,<br>PNH) ..... | 9  |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....                                                                                                                                     | 9  |
| ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ .....                                                                                                     | 11 |
| 1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ .....                                                                                                                   | 11 |
| 1.1 ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....                                                                                                                          | 11 |
| 1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ PNH - ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ INTERNATIONAL PNH<br>INTEREST GROUP (I-PIG) .....                                             | 12 |
| 2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ .....                                                                                                                   | 13 |
| 2.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΛΑΣΙΚΗ PNH .....                                                                                                        | 15 |
| 2.1.1 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ .....                                                                                                      | 15 |
| 2.1.2 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ .....                                                                                                     | 16 |
| 2.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ PNH ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (ΜΔΣ,<br>ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ) .....                                                  | 17 |
| 2.2.1 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ PNH/ΑΑ .....                                                                                                                      | 17 |
| 2.2.2 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ PNH/ΜΔΣ .....                                                                                                                     | 17 |
| 3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ .....                                                                                                                | 18 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....                                                                                                                                 | 19 |

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής)**, Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

**Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Γρουζή Ελισάβετ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

**Ηλιάκης Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Καττάμης Αντώνης**, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

**Κουράκλη Αλεξάνδρα**, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

**Ματσούκα Χάρις**, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

**Παγώνη Μαρία**, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**Πλατά Ελένη**, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Σακελλάρη Ιωάννα**, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

**Συμεωνίδης Αργύρης**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

**Τέρπος Ευάγγελος**, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

**Τσαταλάς Κωνσταντίνος**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

**Τσιριγώτης Παναγιώτης**, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**Χαρχαλάκης Νικόλαος**, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ**

**Θηραίος Ελευθέριος**, Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

**Μήτρου Παναγιώτα**, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**Ποδηματάς Ιωάννης**, Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ**

**Αραπίδου Ζωή**, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

**Γαβριατοπούλου Μαρία**, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

**Γκίρκας Κωνσταντίνος**, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

**Διαμαντίδης Μιχάλης**, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

**Καστρίτης Ευστάθιος**, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

**Κατσαρού Όλγα**, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

**Κώτση Παρασκευή**, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

**Μαρινάκης Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

**Νομικού Ευφροσύνη**, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

**Πλατοκούκη Ελένη**, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

**Σολωμού Έλενα**, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

**Σταμούλη Μαρία**, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

**Σταυρογιάννη Νίκη**, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

**Κακούτη Φωτεινή**  
**Λεγάντη Μαρία**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

**Γιώργος Γιαννόπουλος**

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,  
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και  
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήγη και κακοήγη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

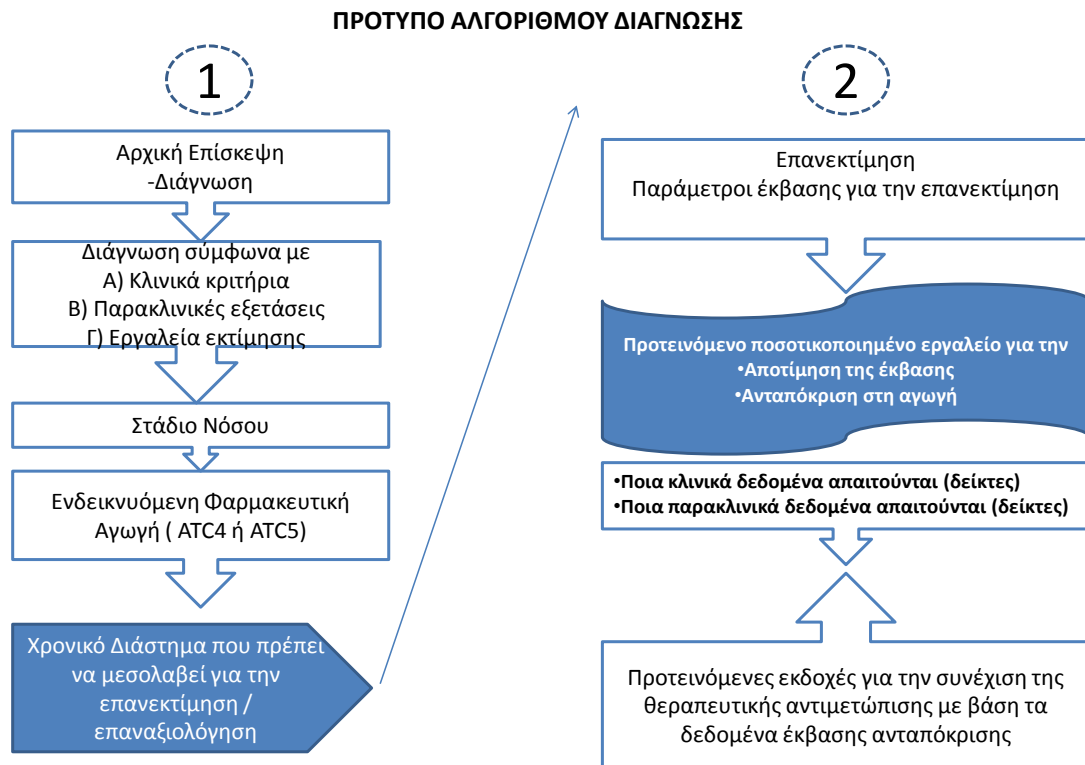
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,  
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας  
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής  
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα  
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών  
Πρύτανης ΕΚΠΑ

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑΣ (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ICD - 10: D59.5

**ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ**  
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
(PNH)

Η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH) είναι μία σπάνια επίκτητη κλωνική νόσος του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου, που εκδηλώνεται κλινικώς είτε ως αιμολυτική αναιμία και/ή θρόμβωση ή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας.

Η κύρια μοριακή βλάβη εντοπίζεται στο γονίδιο PIG-A (phosphatidylinositol glycan group A), μεταλλάξεις του οποίου αναστέλλουν τη σύνθεση της GIP (γλυκοσυλφωσφατιδυλοϊνοσιτόλη), που χρησιμεύει ως άγκυρα για την πρόσδεση πρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη. Αποτέλεσμα των μεταλλάξεων είναι η ανεπάρκεια ή έλλειψη αυτών των πρωτεϊνών από την επιφάνεια των κυττάρων του αίματος.

Η διάγνωση της PNH συχνά καθυστερεί λόγω της ποικιλίας των κλινικών εκδηλώσεων, καθυστέρηση που συχνά σχετίζεται με την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα που συνοδεύει το νόσημα.

Η πλέον ευαίσθητη και αξιόπιστη μέθοδος για την τεκμηρίωση της διάγνωσης αλλά και την παρακολούθηση της PNH είναι η κυτταρομετρία ροής με μονοκλωνικά αντισώματα (anti-CD55 και/ή anti-CD59) έναντι πρωτεϊνών της μεμβράνης που ανεπαρκούν στην PNH. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοστό των παθολογικών κυττάρων και το έλλειμμα θεωρείται σημαντικό όταν το ποσοστό αυτών των κυττάρων είναι >5%. Η ποσοτική εκτίμηση των παθολογικών πληθυσμών με FLAER (Fluorescently Labeled AERolysin) αποτελεί σήμερα πιο ευαίσθητο διαγνωστικό δείκτη σε σχέση με τον έλεγχο με anti-CD59 και anti-CD55 και αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της PNH. Η αερολυσίνη, μια τοξίνη που εκκρίνεται από την *Aeromonas Hydrophilia* και είναι συνδεδεμένη με φθοριοχρώμα, καταστρέφει τα κύτταρα μετά από σύνδεσή της με υποδοχείς GPI της μεμβράνης και δημιουργία καναλιών. Τα κύτταρα της PNH είναι ανθεκτικά στη δράση της σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα.

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ICCS (International Clinical Cytometry Society) οδηγίες του 2010.

Η νόσος εμφανίζεται με τρεις διαφορετικές κλινικές μορφές:

- κλασική PNH - Αιμολυτική PNH
- PNH που συνοδεύει σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας, ήτοι απλαστική αναιμία (PNH/AA) και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (PNH/MDS)
- υποκλινική PNH

Η θρόμβωση αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή στην πορεία της νόσου και ευθύνεται για τα υψηλά ποσοστά θνητότητας που καταγράφονται, ενώ 7% των ασθενών εμφανίζεται με θρόμβωση κατά τη διάγνωση. Σε κάθε περίπτωση θρόμβωσης σε άτυπη θέση π.χ. ηπατική φλέβα, πυλαία φλέβα, εγκεφαλικές φλέβες, δερματικές φλέβες, ανεξήγητης θρόμβωσης καθώς και στις περιπτώσεις που δεν βρίσκεται άλλος παράγοντας κινδύνου θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για PNH.

Ο κλινικός ιατρός που θα αποφασίσει να αντιμετωπίσει έναν ασθενή με νέα διάγνωση PNH έρχεται αντιμέτωπος αρχικά με το δίλημμα του κατάλληλου χρόνου για την έναρξη θεραπείας και κατόπιν με την επιλογή της σωστής θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Πρωταγωνιστικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της κλασικής PNH έχει το Eculizumab, ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του C5, το οποίο αναστέλλει την τελική ενεργοποίηση του συμπληρώματος και με αυτό τον τρόπο μειώνει την ενδοαγγειακή αιμόλυση. Η θεραπεία με το Eculizumab μειώνει τις ανάγκες σε μεταγγίσεις, τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης και ακόμα παραπέρα βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά δεν αποτελεί θεραπεία ίασης.

Η θεραπεία των ασθενών με PNH και σύνδρομο μυελικής ανεπάρκειας επικεντρώνεται κατά κύριο λόγο στη θεραπεία του μυελοδυσπλαστικού ή του υποπλαστικού/απλαστικού συνδρόμου, ενώ για την υποκλινική PNH προτείνεται στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί τη μοναδική εν δυνάμει θεραπεία ίασης. Ωστόσο έχει θέση στην αντιμετώπιση επιλεγμένων ασθενών, όπως στους πάσχοντες από PNH/AA, PNH/MDS με προεξάρχουσα τη μυελική ανεπάρκεια και ασθενείς με επαναλαμβανόμενα θρομβοεμβολικά επεισόδια, παρά τη χορήγηση Eculizumab.

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

### 1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

#### 1.1 ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

##### ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1. Γενική αίματος – ΔΕΚ
2. Επίχρισμα αίματος
3. Φερριτίνη ορού
4. Βιοχημικός έλεγχος (Glu, Ur, Crea, Na, K, Fe, TIBC, TP, ALB, tBIL, iBIL, LDH, CPK, AST, ALT, ALP, γGT, UA, Mg, CRP, NT-pro BNP)
5. Έλεγχος αιμόστασης (PT, APTT, INR, FIB, d – dimers)
6. Άμεση/Έμμεση Coombs
7. Απτοσφαιρίνες ορού
8. C3, C4, CH50<sup>‡</sup>
9. Γενική ούρων
10. Αιμοσιδηρίνη ούρων
11. Κυτταρομετρία ροής συμπεριλαμβανομένου του FLAER, σε δείγμα αίματος. Η παρουσία κλώνου θα πρέπει να αναζητηθεί στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα.
12. Μυελόγραμμα - Οστεομυελική βιοψία\*
13. Κυτταρογενετική μελέτη μυελού\*
14. Έλεγχος για αναιμία Fanconi<sup>‡</sup>
15. Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών<sup>‡</sup>
16. Θυρεοειδική λειτουργία (TSH, T3, T4/FT4)
17. Ιολογικός έλεγχος (HbsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HBe, HBeAg, anti-HBc, anti-HCV, HIV, Parvovirus)
18. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συμπεριλαμβανομένων των έναντι καρδιολιπίνης και του αντιπηκτικού του λύκου<sup>‡</sup>
19. Έλεγχος θρομβοφιλίας<sup>‡</sup>
20. ΗΚΓ
21. Triplex καρδιάς<sup>‡</sup>
22. Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας<sup>‡</sup>
23. Τεστ κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

\*Η οστεομυελική βιοψία δεν είναι απαραίτητη για την διάγνωση της PNH, ωστόσο προτείνεται να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς προκειμένου να διερευνηθεί η ύπαρξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, απλαστικού/υποπλαστικού συνδρόμου και ίνωσης του μυελού και να δώσει κατευθύνσεις για τη θεραπεία.

<sup>‡</sup> Επί ενδείξεων και κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου

## 1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ PNH - ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ INTERNATIONAL PNH INTEREST GROUP (I-PIG)

### ΚΛΑΣΙΚΗ PNH

PNH που εκδηλώνεται ως αιμολυτική αναιμία, χωρίς να συνυπάρχει άλλο αιματολογικό νόσημα

### PNH ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΕΙ ΑΛΛΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ

Κλινικά ή/και εργαστηριακά ευρήματα ενδοαγγειακής αιμόλυσης ταυτόχρονα με νόσημα του μυελού των οστών π.χ. Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (MDS), Απλαστική Αναιμία (AA), Ίνωση μυελού

### ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ PNH

Παρουσία μικρού κλώνου PNH κυττάρων (π.χ. πληθυσμός ερυθροκυττάρων με έλλειψη GPI – πρωτεϊνών), που ανιχνεύονται στο αίμα, χωρίς να συνυπάρχουν εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα αιμολυτικής αναιμίας

### ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ (High Disease Activity – HDA)

Για την επιλογή θεραπευτικής προσέγγισης και τη συχνότητα της παρακολούθησης (follow-up)

**LDH  $\geq 1.5$  UNL**



#### ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ ΕΝΑ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Αδυναμία/Κόπωση
- Αιμοσφαιρινουρία
- Κοιλιακό άλγος
- Δύσπνοια
- Αναιμία (Hb  $< 10$  g/dl)
- Μείζον αγγειακό επεισόδιο (π.χ. θρόμβωση)
- Δυσφαγία
- Στυτική δυσλειτουργία στους άρρενες

## 2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ PNH



#### ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Μεταγγίσεις συμπτωκνωμένων ερυθρών και παραγώγων αίματος\*
2. Συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12, σιδήρου\*\*
3. Κορτικοστεροειδή
4. Ανοσοκατασταλτικά/ ανοσοτροποποιητικά φάρμακα
5. Αντιπηκτική αγωγή

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ECULIZUMAB

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΔΥΝΗΤΙΚΗΣ) ΙΑΣΗΣ

ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ  
ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ  
ΚΥΤΤΑΡΩΝ

\*Οι μεταγγίσεις γίνονται με πλυμένα ερυθρά.

\*\*Προτιμάται η από του στόματος χορήγηση σιδήρου. Η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται, διότι μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική κρίση.

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΤΗΣ PNH****ΚΛΑΣΙΚΗ PNH**

- I. Θεραπεία με Eculizumab
- II. Επί μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης
- Αύξηση της δόσης και/ή της συχνότητας Eculizumab
  - Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς οι οποίοι πληρούν τις προϋποθέσεις
  - Κορτικοστεροειδή
  - Σπληνεκτομή
  - Υποστηρικτική αγωγή

**PNH/ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΥΕΛΙΚΗΣ**

- I. Συμπτωματική αντιμετώπιση – αντιμετώπιση του συνδρόμου μυελικής ανεπάρκειας
- II. Ασθενείς με μεγάλο PNH κλώνο μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση Eculizumab

**ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ PNH**

- I. Δεν απαιτείται ειδική θεραπεία για την PNH
- II. Συμπτωματική αντιμετώπιση

## 2.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΛΑΣΙΚΗ ΠΝΗ

### 2.1.1 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

1. **Eculizumab** – iv χορήγηση ως εξής: 600 mg / εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες, 900 mg την 5η εβδομάδα της θεραπείας και κατόπιν 900 mg κάθε 14 ημέρες
- Σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται το φαινόμενο της break-through-hemolysis μεταξύ δύο δόσεων μπορεί να αυξηθεί η δόση του φαρμάκου στα 1.200 mg ή εναλλακτικά να χορηγείται ανά 12-13 ημέρες
- Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στο Eculizumab συνεχίζουν τη θεραπεία εφ' όρου ζωής
- Απαιτείται εμβολιασμός τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου, του πνευμονιόκοκκου και του αιμόφιλου ινφλουέντζας ομάδας B. Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει χρόνος για εμβολιασμό, συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικών ταυτόχρονα με τον εμβολιασμό και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό
- Ασθενείς υπό αγωγή με Eculizumab θα πρέπει να κάνουν το εμβόλιο της γρίπης άπαξ ετησίως
- Άτομα τα οποία δεν έχουν φυσική ανοσία ή προηγούμενο εμβολιασμό για τέτανο, διφθερίτιδα, κοκκύτη, ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά, ανεμευλογιά, έρπητα ζωστήρα, HPV θα πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, 23-5-2017
- Εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Α και την ηπατίτιδα Β θα πρέπει να γίνεται με βάση τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, 23-5-2017
- Από ορισμένες ομάδες συνιστάται η χορήγηση προφύλαξης με αντιβιοτικά σε όλη τη διάρκεια θεραπείας με Eculizumab, ανεξάρτητα από τον εμβολιασμό
- Για τους ασθενείς που προγραμματίζεται να υποβληθούν σε αλλογενή ΜΑΚ, το Eculizumab διακόπτεται πριν τη μεταμόσχευση, στο χρονικό διάστημα που προβλέπεται από τα πρωτόκολλα του μεταμοσχευτικού κέντρου

2. Συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος 1-2 mg p.o. ημερησίως

**3. Χορήγηση αιματινικών παραγόντων (σιδήρου και B12 p.o.)** σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία ή έλλειψη βιταμίνης B12

**4. Αντιπηκτική αγωγή** σε ασθενείς με θρόμβωση, πάντα ταυτόχρονα με τη χορήγηση Eculizumab.

Να σημειωθεί ότι δεν προτείνεται θεραπεία προφύλαξης με αντιπηκτικά πλην των παρακάτω περιπτώσεων:

- Ασθενείς με σταθερά αυξημένη τιμή d-dimers
- Εγκυμοσύνη (θεραπευτική δόση HXMB)
- Περιεπεμβατική περίοδος, σε περιπτώσεις που ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση

**5. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς** με θρόμβωση ή αιμόλυση μη ανταποκρινόμενη στο Eculizumab και για αυτούς που δεν έχουν πρόσβαση στη θεραπεία με Eculizumab

**6. Κορτικοστεροειδή**

**7. Ανδρογόνα**

### 2.1.2 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

Ασυμπτωματικοί ασθενείς ή ασθενείς με ήπια συμπτώματα δεν χρήζουν θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Χρειάζονται τακτική παρακολούθηση.

## 2.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ PNH ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (ΜΔΣ, ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ)

### 2.2.1 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ PNH/ΑΑ

#### ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. ATG + CSA
2. ATG + G-SCF
3. Eltrombopag
4. Danazol
5. High-dose cyclophosphamide
6. Alemtuzumab

#### ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΑΚ

Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς με σοβαρή ΑΑ

#### ECULIZUMAB

Ασθενείς με μεγάλο κλώνο PNH ίσως ωφεληθούν από τη χορήγηση του φαρμάκου

### 2.2.2 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ PNH/ΜΔΣ

Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΜΔΣ

Ασθενείς με μεγάλο κλώνο PNH ίσως ωφεληθούν από τη χορήγηση του Eculizumab

### 3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

#### 1. Ανοσοφαινότυπος αίματος

Άπαξ ετησίως και κάθε φορά που υπάρχει ένδειξη να ελεγχθεί εάν έχει αυξηθεί το μέγεθος του κλώνου (π.χ. θρόμβωση).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλο-ΜΑΚ παρακολουθούνται αρχικά ανά 3μηνο και κατόπιν κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου, σε διαστήματα που υπαγορεύονται από την πορεία του ασθενούς.

#### 2. Αναζήτηση δεικτών αιμόλυσης

LDH  $\geq 1.5$  UNL, γενική αίματος, ΔΕΚ, χολερυθρίνη, απτοσφαιρίνες, άμεση και έμμεση Coombs, αιμοσφαιρινουρία, κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου, σε διαστήματα που υπαγορεύονται από την πορεία του ασθενούς.

#### 3. Εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας

(creatinine, urea, Na, K, GFR), κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου, σε διαστήματα που υπαγορεύονται από την πορεία του ασθενούς.

#### 4. Έλεγχος θρόμβωσης

(d-dimers, PLTs), επί ενδείξεων, κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου, σε διαστήματα που υπαγορεύονται από την πορεία του ασθενούς.

#### 5. Πνευμονική υπέρταση

(ΗΚΓ, NT-proBNP, triplex καρδιάς), επί κλινικών ενδείξεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sahin F et al. PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. Am J Blood Res. 2016 Aug 5;6(2):19-27.
2. Parker CJ Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):208-216.
3. Brodsky RA How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2009 Jun 25;113(26):6522-7.
4. Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2017. <http://www.infovac.gr/wp-content/uploads/2016/12/%CE%A0%CE%A1%CE%9F%CE%93%CE%A1%CE%91%CE%9C%CE%9C%CE%91CE%95%CE%9C%CE%92%CE%9F%CE%9B%CE%99%CE%91%CE%A3%CE%9C%CE%A9%CE%9D%CE%95%CE%9D%CE%97%CE%9B%CE%99%CE%9A%CE%A9%CE%9D-%CE%A98%CE%9B%CE%94465%CE%A6%CE%A5%CE%9F-9%CE%9C%CE%91.pdf>